UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949 — N° 48

Influence de l'Anoxie sur l'Equilibre Leucocytaire Sanguin

Rôle des Sécrétions Surrénales

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 1er juillet 1949

PAR

André GROSS

Ancien interne des hôpitaux d'Alger

Assistant au Laboratoire de Physiologie

né le 2 septembre 1921, à Oran

JURY :

MM. J. MALMEJAC, Professeur de Physiologie ..... *Président.*

J. LEBON, Professeur de Clinique thérapeutique médicale .....

R. RAYNAUD, Professeur de Pathologie générale et médicale ..... *Juges.*

G. CHARDON Professeur agrégé de Physiologie ...

ORAN

IMPRIMERIE HEINTZ FRÈRES

17, boulevard du Docteur Molle

1949

Influence de l'Anoxie
sur
l'Equilibre Leucocytaire Sanguin

Rôle des Sécrétions Surrénales

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949 — N° 48

Influence de l'Anoxie sur l'Equilibre Leucocytaire Sanguin

Rôle des Sécrétions Surrénales

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 1er juillet 1949

PAR

André GROSS

Ancien interne des hôpitaux d'Alger

Assistant au Laboratoire de Physiologie

né le 2 septembre 1921, à Oran

JURY :

MM. J. MALMEJAC, Professeur de Physiologie		*Président.*
J. LEBON, Professeur de Clinique thérapeutique médicale		*Juges.*
R. RAYNAUD, Professeur de Pathologie générale et médicale		
G. CHARDON Professeur agrégé de Physiologie ...		

ORAN

IMPRIMERIE HEINTZ FRÈRES

17, boulevard du Docteur Molle

1949

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen ..... MM. SARROUY (✻, ⚕).

Doyens honoraires ..... LEBLANC (✻, ⚕, I. ⚙).
GILLOT (I. ⚙).
MUSSO (✻, I. ⚙).

Assesseur ..... N...

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. AUBRY (O. ✻, ⚕, I. ⚙).
Clinique des maladies infectieuses.....	BENHAMOU (C. ✻, ⚕, I. ⚙).
Clinique chirurgicale	COSTANTINI (O. ✻, ⚕, I. ⚙).
Bactériologie	FABIANI.
Matière médicale	FOURMENT (✻, I. ⚙).
Chimie biologique et médicale	GIBERTON (I. ⚙).
Histologie et embryologie.....	KEHL (I. ⚙).
Hygiène, hydrologie et climatologie.....	LACROIX (I. ⚙).
Clinique obstétricale et gynécologique.....	LAFFONT (O.✻, ⚕, I.⚙, O.S.).
Clinique thérapeutique médicale.....	LEBON (C. ✻, ⚕, I. ⚙).
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LOMBARD (✻, ⚕, I ⚙).
Physiologie	MALMEJAC (✻, I. ⚙).
Clinique psychiâtrique	MANCEAUX.
Parasitologie et zoologie médicale	MANDOUL.
Pharmacie	MONNET (O. ⚙).
Anatomie pathologique et oncologie humaine	MONTPELLIER (✻, I. ⚙).
Physique médicale	PORTES (✻, ⚕. I. ⚙).
Pathologie générale et médicale.....	RAYNAUD R. (⚕).
Anatomie	de RIBET (✻, ⚕, I. ⚙).
Botanique	ROQUES (I. ⚙).
Clinique urologique	SABADINI (✻, I. ⚙).
Clinique médicale et hygiène infantile...	SARROUY (✻, ⚕.).
Médecine légale et médecine du travail.....	THIODET (✻, ⚕, O. ⚙).
Clinique ophtalmologique et ophtalmologie intertropicale	TOULANT (✻, ⚕, I. ⚙).
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	WUNSCHENDORFF (I. ⚙)
Pathologie chirurgicale	N...
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	N...
Clinique de Dermato-Syphiligraphie.....	N...

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD (✻, ⚕, I. ⚙).
COURRIER (✻, ⚕, I. ⚙).
GILLOT (I. ⚙).
LEBLANC (✻, ⚕, I. ⚙).
MM. MUSSO (✻, I. ⚙).
POROT (I. ⚙).
WEBER (I. ⚙).

PROFESSEUR SANS CHAIRE

M. HOUEL (✻, ⚕, I. ⚙), agrégé pérennisé (Obstétrique).

AGRÉGÉS

Physiologie	MM. CHARDON
Physique médicale	CHECHAN.
Pharmacie	COLLET
Chirurgie	GOINARD (O. ⚙).
	LIARAS.
	VERGOZ.
Chimie médicale	GRANGAUD.
Dermato-syphiligraphie	HADIDA.
Accouchements	JAHIER (O. ⚙).
Anatomie pathologique	LAFFARGUE.
Médecine	LEVI-VALENSI.
Bactériologie.	N...
Anatomie	N...
Histoire naturelle pharmaceutique	N...
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	N...
Oto-rhino-laryngologie	N...
Odonto-stomatologie	N...

AGRÉGÉ LIBRE

Physiologie ..... M. BATTEZ.

SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes Chers condisciples, et selon la tradition d'*Hippocrate, *je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respecteux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A LA MÉMOIRE DE

MON PERE

EUGÈNE GROSS

Rédacteur en Chef de « *L'Echo d'Oran* »,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

MON GRAND-PERE

DOCTEUR LOUIS GROSS

Ancien interne des Hôpitaux d'Alger.
Victime du devoir professionnel

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542710_0055

A MA MERE

A MA FEMME

A MON FILS

A MON FRERE

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. MALMEJAC

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine d'Alger,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Depuis quatre années, je fais partie de votre Laboratoire, et vous n'avez cessé de me manifester une bienveillante sollicitude. Je suis devenu votre Préparateur, puis votre Assistant; vous m'avez associé à vos passionnants travaux, me prodiguant votre clair et vivant enseignement, et vous m'avez appris à goûter les joies de la Recherche Scientifique. Vous vous êtes efforcé de m'inculquer cet esprit précis et éclectique qui est la base de la Méthode Expérimentale.

Je voudrais que cette thèse, inspirée par vous, soit le témoignage de ma respectueuse affection et de toute ma reconnaissance. Aussi bien, ne puis-je avoir, pour l'avenir, qu'une ambition, celle de rester à vos côtés, dans l'atmosphère enthousiaste de travail et de confiance que vous savez si bien créer dans le Service de Physiologie que vous dirigez.

A MES JUGES

Monsieur le Professeur J. LEBON

Professeur de Clinique Thérapeutique Médicale
à la Faculté de Médecine d'Alger,
Commandeur de la Légion d'Honneur.

Vous avez eu pour moi les plus grandes bontés pendant les deux semestres où j'ai eu l'honneur d'être votre Interne. J'ai pu profiter de vos si captivantes leçons au lit du malade, toujours basées sur les seuls faits précis et certains. Vous avez ainsi, pour une très large part, contribué à mon éducation clinique. Je suis fier d'avoir été votre élève et souhaite ardemment de pouvoir suivre, longtemps encore, votre lumineux enseignement.

Je vous prie de trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance, et de mon très respectueux attachement.

Monsieur le Professeur R. RAYNAUD

Professeur de Pathologie Générale et Médicale
à la Faculté de Médecine d'Alger.

dont j'ai été l'Externe, puis l'Interne. Je vous suis particulièrement attaché par les connaissances que j'ai acquises dans votre Service, et par l'affection que vous m'avez toujours accordée. Veuillez bien trouver ici un témoignage de mon respect et de ma gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé G. CHARDON

Professeur agrégé de Physiologie
à la Faculté de Médecine d'Alger.

Vous n'avez cessé, depuis que je suis entré au Laboratoire de Physiologie, de me donner de précieux conseils. Permettez-moi de vous exprimer toute ma respectueuse amitié.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

1940-41. — Professeur M. RAYNAUD.
Professeur F. FERRARI (in memoriam)

Externat

1941. — Professeur agrégé P. GOINARD.
1942. — Professeur R. RAYNAUD.
Professeur E. BENHAMOU.

Internat

1945. — Professeur E. BENHAMOU.
1946. — Docteur J. LOUBEYRE.
Professeur G. AUBRY.
1947. — Professeur R. RAYNAUD.
Professeur J. THIODET.
1948. — Professeur J. LEBON.
Professeur M. RAYNAUD.
Professeur agrégé E. HADIDA.
1949. — Professeur J. LEBON.

A MES MAITRES DE LA FACULTE

A MES CONFERENCIERS
D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

Docteur R. RONCHAIL.
Docteur R. GARES.
Docteur R. PROST.

A MES CAMARADES
DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE

A MES CAMARADES D'INTERNAT

MEIS ET AMICIS

INTRODUCTION

On a précisé, au cours de ces dernières années, quelle influence certaines glandes endocrines, en particulier les capsules surrénales, peuvent exercer sur les lymphocytes sanguins et le tissu lymphoïde. On sait, d'autre part, que l'anoxémie provoque une hyperactivité surrénalienne. Il nous a donc semblé intéressant d'étudier les modifications éventuelles que le déficit en oxygène est suceptible d'apporter à la lignée blanche sanguine.

Les résultats que nous avons obtenus, sous la direction de notre Maître, le Professeur J. MALMEJAC, font l'objet de cette Thèse inaugurale.

Après un bref rappel historique des faits établis sur le comportement des éléments figurés du sang au cours du séjour en dépression barométrique, nous étudierons:

1° Quels changements l'anoxie peut entraîner dans l'équilibre leucocytaire sanguin;

2° Les mécanismes entrant en jeu dans le déterminisme des phénomènes ainsi observés.

Nos recherches sont inspirées par l'ensemble des travaux sur les relations unissant glandes endocrines, équilibre leucocytaire et protéines sanguines. Elles consistent à faire entrer ces inter-actions physiologiques parmi les nombreux effets que le déficit en oxygène est capable de déclencher. Elles s'intègrent ainsi dans le cadre des études expérimentales consacrées a l'anoxie au Laboratoire de Physiologie de l'Université d'Alger.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

L'étude des modifications des éléments figurés sanguins sous l'effet de la dépression barométrique a, depuis longtemps, suscité de nombreuses recherches; les auteurs ont, d'ailleurs, porté un intérêt inégal aux globules rouges et aux leucocytes.

En ce qui concerne les hématies, les premiers travaux remontent à la fin du siècle dernier. Dès 1882, en effet, Paul BERT (6) montrait que la teneur du sang en hémoglobine augmente sous l'effet de la dépression barométrique. Dix ans plus tard, P. VIAULT (95) décrivait la polyglobulie en montagne et l'attribuait à une hyperactivité des organes hématopoiétiques; en 1894, J. SELLIER (81) établissait que c'est le déficit en oxygène qui provoque l'augmentation du nombre des globules rouges. En 1901, CALUGAREANU et HENRY, J. JOLLY et J. GAULE, retrouvent les mêmes modifications érythrocytaires au cours d'ascensions en ballon. Des constatations identiques sont faites, enfin, en avion par A. GEMELLI, en 1918 (46) et W.-L. CULPEPPER en 1921 (22).

Le fait étant bien établi, les auteurs s'attachent alors à mettre en évidence le mécanisme de cette polyglobulie. En 1925, J. BARCROFT (4) signale l'importance de la chasse globulaire produite par la splénocontraction en cas d'anoxie aiguë, brutale. Par la suite, de nombreux expérimentateurs, en particulier J. BEYNE, L. BINET, et M. V. STRUMZA (1934) (7), confirment et précisent l'importance de ce facteur.

Par ailleurs, en 1929, C. Monge (73) et, en 1935, W. Heimann (52), opposent à la polyglobulie brutale par chasse splénique celle qui s'installe progressivement pendant la lente adaptation de l'homme à l'altitude. Ils l'attribuent à une excitation des fonctions hématopoiétiques et l'interprètent comme un mécanisme de défense à long terme.

Au cours de ces dernières années, de nouveaux aspects de la question sont discutés: l'efficacité de la polyglobulie de chasse est mise en doute, en 1938, par D. Cordier et J. Français (17) qui montrent que l'affinité pour l'oxygène des globules ainsi mis en circulation est moindre que celle des globules normaux. En 1947, J. Malmejac, S. Cruck et G. Neverre (66) montrent qu'à partir d'une altitude supérieure à 8.000 mètres, les conditions plasmatiques deviennent telles, qu'elles peuvent entraîner une lyse des hématies suffisamment importante, d'une part, pour provoquer une crise d'hémoglobinurie paroxystique, d'autre part, pour compenser l'effet polyglobulisant et même amener une baisse du nombre total des globules rouges.

*
**

Si les résultats obtenus quant au comportement des hématies au cours de la dépression barométrique sont nombreux et concordants, par contre ceux concernant les cellules de la lignée blanche restent disparates et incomplets.

Jusqu'à ces quinze dernières années, on ne trouve, en effet, que des indications peu précises et contradictoires; les auteurs constatent, au cours de séjours en montagne, tantôt une augmentation, tantôt une diminution du nombre total des leucocytes; les formules sont souvent modifiées dans le sens d'un lymphocytose (C. Monge, 1929 (73) A. Loewy, 1932 (61).

Il faut arriver, en 1933, avec H. Hartmann (49) pour assister à une étude systématique des modifications susceptibles d'être apportées à l'équilibre leucocytaire sanguin au cours d'un séjour en altitude. Deux ans auparavant, cet auteur avait accompagné, dans le massif de l'Himalaya, l'Expédition Allemande qui est parvenue à 7.600 m. d'altitude. Durant l'ascension,

il a journellement établi la formule sanguine de chaque membre de la mission. Or, pendant tout le temps de la montée et du séjour en altitude, l'auteur n'a constaté aucune modification appréciable de la numération et de l'équilibre leucocytaires. Par contre, au cours de la descente, il a décelé, chez tous les sujets, une lymphocytose extrêmement importante, atteignant un taux de 40 à 45 %.

Des observations analogues ont été faites ultérieurement par A. Krupski et F. Almasy (1937) (58) et et K. Burker et ses collaborateurs (1943) (11).

En 1935, O. Meyer, M. H. Seevers et S.R. Beatty (71) envisagent expérimentalement la question. Leurs essais sont réalisés sur des rats maintenus en dépression barométrique pendant plusieurs jours ou même plusieurs semaines, sans interruption. Dans l'un d'eux, dix rats, dont cinq splenectomisés, sont soumis à une pression de 422 mm/Hg, ce qui équivaut à une altitude de 4.500 m. environ. De semaine en semaine les numérations et formules sanguines sont établies. Or, chez tous les animaux, splenectomisés ou non, apparaît une leucopénie importante. Les formules leucocytaires témoignent d'un accroissement peu marqué des polynucléaires neutrophiles, tandis que se produit une diminution considérable du nombre des lymphocytes.

Dans un autre essai, ces mêmes auteurs font des mesures hématiméiriques quotidiennes. Ils constatent alors l'existence pendant les deux ou trois premiers jours d'une leucocytose, suivie de la leucolymphopénie précédemment décrite.

Pour expliquer cette disparition massive de lymphocytes, O. Meyer et ses collaborateurs envisagent quatre hypothèses dont une seule, du reste, est retenue:

1° La dépression, par ses effets mécaniques, serait la cause d'une mauvaise distribution sanguine au point où est réalisée la prise de sang. Les prélèvements ayant été faits dans une veine largement ouverte, cette explication ne paraît pas plausible;

2° Il y a oblitération du tissu leucogénétique par le

tissu hyperplastique érythropoiétique. Un examen de moelle osseuse a montré qu'il n'en était rien.

3° Le déficit en oxygène accroît la destruction des leucocytes. Les auteurs repoussent cette théorie, car ils n'ont pas trouvé, dans le sang circulant, d'augmentation du nombre de leucocytes dégénérés.

4° Il y a dépression de l'activité fonctionnelle du tissu lymphopoiétique des ganglions. C'est à cette dernière explication que se rangent O. Meyer, M. H. Seevers et S.R. Beatty.

En 1947, J. Malmejac et nous-même (68) avons repris l'étude de la question, mais en ayant recours à des dépressions bien plus poussées et ne durant que quelques heures. Nos résultats cadrent sensiblement avec ceux des auteurs américains. Par contre, en ce qui concerne les mécanismes susceptibles d'intervenir, nous avons envisagé d'autres hypothèses, bien différentes, que nous avons soumises au contrôle expérimental; nous allons en discuter dans ce travail.

*
**

Il est indispensable, pour mieux discerner l'intérêt de ces recherches et leur développement, de rapprocher de ces faits concernant les modifications de l'équilibre leucocytaire sanguin déclenchées par l'anoxie, ceux récemment établis par T.F. Dougherty et A. White qui montrent que cet équilibre est sous la dépendance des sécrétions de la cortico-surrénale.

Cette action des sécrétions cortico-surrénales sur l'équilibre leucocytaire a, tout d'abord, été entrevue et discutée à propos des symptômes hématologiques observés au cours des différentes maladies affectant les surrénales. Récemment, F. A. de la Balze, E.C. Reifenstein Jr et F. Albright (1946) (24) en ont fait une étude d'ensemble, étude reprise ensuite à propos de la maladie d'Addison par J. Baez-Villasenor, Ch. E. Rath et Cl. Finch (1948) (3).

Les syndrômes comportant un hypofonctionnement du cortex surrénalien, maladie d'Addison et insuffisance hypophysaire totale, entraînent une lymphocytose et une neutropénie. Par contre, dans les syndrô-

mes s'accompagnant d'un hyperfonctionnement cortico-surrénalien (type maladie de Cushing) on trouve une lymphopénie et une polynucléose neutrophile. Les auteurs insistent, du reste, sur le fait que les altérations hématologiques de la maladie de Cushing sont les mêmes que celles de la phase initiale de la « réaction d'alarme » de Selye.

Sur le terrain expérimental, R. L. Zwemer et C. Lyons (1928) (104), E. L. Corey et S. W. Britton (1932) (18-19), A. J. Dalton et G. Masson (1940) (23), ont montré que la surrénalectomie entraîne une lymphocytose et une neutropénie. T. F. Dougherty et A. White, enfin, ont récemment effectué toute une série d'études concernant l'action de l'antehypophyse et de la cortico-surrénale sur l'équilibre leucocytaire.

Leurs recherches s'échelonnent, de 1943 à 1946, dans une suite de publications d'une importance capitale (16, 27 à 37, 97 à 101), dont une vue d'ensemble a été donnée en langue française, en particulier par A. Boivin et M. Delaunay (1946) (9), puis par H. M. Evans (1947) (40).

Depuis, différents auteurs ont repris ces travaux. La plupart les ont confirmés. Il s'agit : aux U.S.A. de W. O. Reinhardt et C. H. Li (1944-1945) (78 et 79), J. M. Yoffey et J. S. Baxter (1946) (102 et 103), G. Pincus (1947) (77), P.-H. Forsham et coll. (1948) (44), L. Hellmann et coll. (1948) (53) ; en Suède de A. Fagraeus (1948) (42) ; en France de H. Simonnet (1947) (87), A. Netter et G. Mathé (1949) (75).

D'autres auteurs, par contre, d'ailleurs bien moins nombreux, n'ont pas retrouvé ces résultats. Ce sont: W. N. Valentine, C. G. Craddock Jr. et J. S. Lawrence (1948) (94), V. C. Kelley et J. M. Adams (1948) (57), H. L. Mason et coll. (1948) (69).

T. F. Dougherty et A. White, résumant l'ensemble de leurs travaux (1946) (100), précisent leur point de vue en six propositions:

1° L'une des propriétés normales du tissu lymphoïde est sa continuelle « dissolution ». On désigne sous ce terme le processus par lequel la cellule lymphocytaire est détruite pour libérer les constituants de son cytoplasme.

2° La régulation du rythme de « dissolution » lymphocytaire est assurée par la sécrétion antehypophysaire de cortico-stimuline, laquelle agit par l'intermédiaire des hormones cortico-surrénales.

3° La « dissolution » normale des lymphocytes produit, à partir de ces cellules, une protéine identique à la globuline γ du sérum.

4° Chez l'animal en état d'immunité, les anticorps se trouvent dans les lymphocytes; la « dissolution » de ces cellules libère la globuline immunisante.

5° La libération de la globuline γ, à partir du lymphocyte, se fait normalement par éclatement du cytoplasme.

6° Les conditions physiologiques ou pathologiques susceptibles de provoquer cette élévation de la teneur du sang en globulines normales ou immunisantes sont nombreuses et très diverses. Elles agissent par stimulation des mécanismes secrétoires de l'hormone corticotrope antehypophysaire.

Les expériences de base consistent à injecter à la souris de la corticostimuline antehypophysaire et à observer les modifications apportées au nombre des lymphocytes du sang circulant et de la lymphe.

Dans le sang, une heure après l'injection, une lymphopénie s'amorce. Elle atteint son maximum au bout de neuf heures. A la vingt quatrième heure, tout est revenu à la normale.

Dans la lymphe, l'effet est encore plus marqué puisque trente minutes seulement après l'injection 50 % des lymphocytes ont déjà disparu.

Des résultats identiques ont été obtenus chez le rat, le lapin, le chien. Ils ont été retrouvés aussi chez l'homme par A. G. Hills, P. H. Forsham et C. A. Finch (1948) (55).

C'est bien par stimulation du cortex surrénalien que l'hormone agit. En effet:

— l'injection de protéines diverses (prolactine ou globuline γ) ne produit aucun effet;

— l'extrait total de cortico-surrénale entraîne un résultat identique, chez l'animal surrénalectomisé ou non. L'effet est plus rapide, mais moins durable.

Parmi les différentes hormones surrénaliennes celles susceptibles d'agir sont les corps stéroïdes possédant un atome d'oxygène en position 11, en particulier la corticostérone et le complexe E; c'est le groupe des 11 cortico-stéroïdes, hormones protido-glucidiques ou hormones S d'Albright. La désoxycorticostérone est rigoureusement inactive (H. Simonnet, 1947) (87).

*
**

Ce rappel des processus de régulation de l'équilibre leucocytaire, récemment mis en évidence, souligne tout l'intérêt de l'étude de l'influence du déficit en oxygène sur cet équilibre. L'effet déborde le cadre des éléments de la lignée blanche sanguine et touche même à un problème d'immunologie.

C'est en partant de ces résultats que nous avons formulé nos hypothèses de travail et abordé l'étude des inter-réactions neuro-humorales susceptibles de modifier l'équilibre leucocytaire sanguin, modifications dont nous commencerons par préciser les formes et les différentes modalités.

Chapitre II

ACTION DE LA DEPRESSION BAROMETRIQUE SUR L'EQUILIBRE LEUCOCYTAIRE SANGUIN ROLE DU DEFICIT EN OXYGENE

Les expériences que nous rapportons dans ce chapitre se complètent les unes et les autres pour montrer quel est l'effet d'un déficit en oxygène intense, mais de courte durée, sur les cellules sanguines de la lignée blanche.

Nous avons eu recours:

— à des animaux d'espèces variées (chiens, cobayes, rats), anesthésiés ou à l'état de veille.

— à des anoxies d'intensité et de durées diverses, produites soit par dépression barométrique, soit par inhalation de mélanges gazeux pauvres en oxygène.

Voici d'ailleurs, quelques précisions sur les techniques expérimentales que nous avons employées.

A. — TECHNIQUES EXPERIMENTALES

1° La dépression barométrique

Nous l'établissons au moyen d'un caisson pneumatique dans lequel un vide partiel est produit grâce à une pompe aspirante. Le caisson utilisé au Laboratoire de Physiologie d'Alger, d'une capacité de 2 m3, a la forme d'un cylindre horizontal de 1 m, 40 de diamètre. Sur la porte, située dans la partie antérieure, se trouve la vanne de réglage d'admission d'air. L'aspiration de l'air, réalisée à la partie postérieure du caisson, est constante; ce sont les variations dans l'admission d'air par cette vanne de réglage qui permet-

tent d'établir dépression ou recompression. Les animaux peuvent ainsi être soumis à une dépression sans qu'il y ait de confinement.

La pression qui règne à l'intérieur de l'appareil est indiquée par un manomètre à mercure, gradué à la fois en hauteurs de mercure et en altitudes correspondantes. D'ailleurs, pour plus de commodité, et surtout pour rendre cet exposé plus objectif, nous exprimerons souvent les dépressions en altitudes équivalentes.

Nous rappelons dans le tableau ci-dessous, les correspondances entre valeurs de pression barométrique et altitudes (en mètres).

Altitudes	Cm/Hg	Altitudes	Cm/Hg
0	76	8.000	26,7
1.000	67,4	9.000	23
2.000	59,6	10.000	19,8
3.000	52,6	11.000	16,9
4.000	46,2	12.000	14,5
5.000	40,5	13.000	12,4
6.000	37,4	14.000	10,5
7.000	30,8		

Les animaux sur lesquels nous opérons sont le plus souvent des chiens. Le caisson utilisé est suffisamment vaste pour que les sujets d'expérience puissent se déplacer à leur aise.

2° Les mesures hématimétriques

Elles sont effectuées par les méthodes classiques.

Pour les numérations globulaires, c'est l'hématimètre de Spencer qui est utilisé. Les dilutions sont faites dans la pipette-mélangeur de Potain, au moyen de la solution de Hayem pour les hématies, et de la solution de Lazarus pour les leucocytes.

Les formules leucocytaires sont établies sur frottis de sang secs colorés par la méthode de May-Grunwald-Giemsa.

Le pourcentage de chaque catégorie leucocytaire étant établi, nous en déduisons le nombre absolu d'élé-

ments par millimètre cube, puisque nous connaissons le nombre total d'éléments blancs.

Le sang est toujours prélevé de la même façon, au pavillon de l'oreille; on pratique une entaille petite, mais suffisante pour qu'il s'écoule spontanément, sans que l'on doive exercer de pression sur le pourtour de l'incision.

Il est classique de rappeler la relativité des mesures hématimétriques: le sens et l'importance des erreurs éventuelles dépendent tout autant de l'opérateur et de l'instrumentation utilisée. Au cours de nos recherches, toutes les mesures ont été faites par la même personne, dans les mêmes conditions, avec le même matériel. Pour chaque expérience, les lames sont simultanément colorées avec les mêmes colorants. L'intérêt de nos résultats réside plus, en effet, dans la comparaison des chiffres entre eux que dans leur valeur absolue.

B. — ACTION IMMEDIATE DE LA DEPRESSION BAROMETRIQUE SUR LA FORMULE LEUCOCYTAIRE

Les expériences que nous rapportons ici ont pour but de fixer les modifications de l'équilibre de la série blanche en anoxie. Elles s'apparentent, dans leur principe, à celles réalisées, en 1935, par O. Meyer, M. H. Seevers, et S.-R. Beatty (71), sous des dépressions relativement faibles (pression de 422 mm/Hg, soit 4.500 m. d'altitude), mais prolongées (plusieurs jours ou plusieurs semaines).

Dans nos recherches, les dépressions sont plus poussées, mais de plus courte durée. L'animal que nous avons le plus souvent utilisé est le chien; c'est, en effet, celui qui nous a semblé le plus favorable à une étude d'ensemble sur l'analyse des mécanismes qui interviennent.

1° LE FAIT

Les premières expériences au caisson à décompression, ont porté sur une série de 6 chiens non anesthésiés, intacts.

Voici, à titre d'exemple, un protocole d'expérience:

— Chien de 14 kg., en bonne santé apparente.
Formule sanguine :

Globules rouges : 8.500.000 Globules blancs : 3.200		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	36	1.152
Moncytes	4	128
Polynucléaires	60	1.920

En 15 minutes, soit à un rythme de dénivellation d'environ 570 mètres/minute, on établit une dépression correspondant à une altitude de 8.500 m. L'animal supporte parfaitement bien cette ascension fictive, va, vient, dresse l'oreille dès que l'on frappe au hublot. L'épreuve sous dépression dure *trois heures* pendant lesquelles le chien reste, en général, assis ou couché, somnolent au fond du caisson. La recompression est réalisée en 10 minutes (dénivellation: 850 mètres/minute). Le chien présente tout au plus quelques troubles de l'équilibration. Nous établissons immédiatement sa formule sanguine :

Globules rouges : 9.450.000 Globules blancs : 3.400		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	10	540
Monocytes	9	306
Polynucléaires	81	2.754

Nous constatons, d'abord, l'apparition d'une polyglobulie, bien connue aujourd'hui. Il s'agit d'une véritable polyglobulie de chasse, due à la spléno-contraction (J. Barcroft, 1925 [4], J. Beyne, L. Binet et M. V. Strumza, 1934 [7]).

Mais c'est surtout le remaniement de la série blanche qui est frappant. Si le nombre total des leucocytes varie peu, leur équilibre est bouleversé. La lymphopénie est considérable: la proportion de lymphocytes qui était de 36 % avant l'épreuve (soit 1.152 éléments par mm3) tombe à 10 % (soit 340 éléments par mm3).

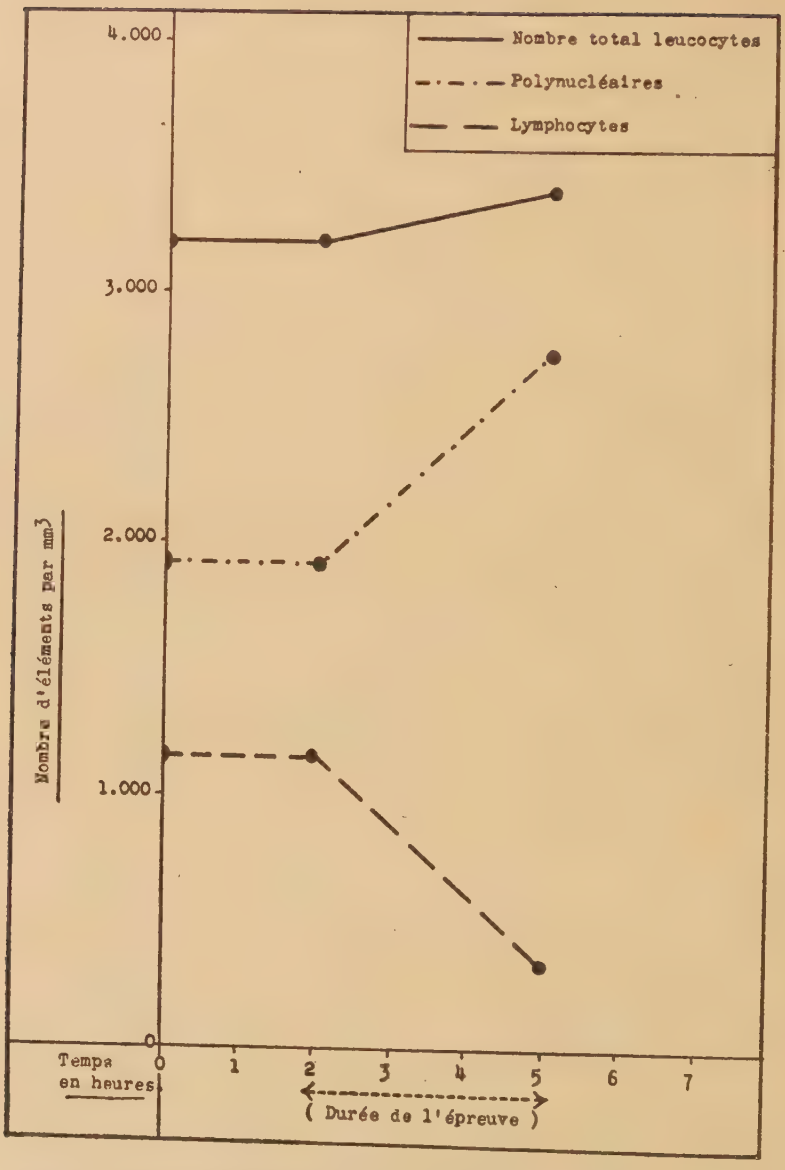

Fig. 1. — Effets produits sur l'équilibre leucocytaire sanguin sous une dépression correspondant à une altitude de 8.500 m. (pression = 255 mm/Hg). Le nombre total des leucocytes varie peu. Par contre, la formule blanche est profondément remaniée. On constate, en effet, une diminution des deux tiers environ du nombre des lymphocytes, alors que celui des polynucléaires est augmenté de près du tier de sa valeur primitive.

En fait, *près des trois quarts des lymphocytes ont disparu.* Cette lymphopénie est compensée par un accroissement des monocytes, et surtout des polynucléaires, dont le nombre passe de 60 % à 80 %, soit de 1.920 à 2.754 éléments par mm3; ceci représente une augmentation du tiers environ (fig. 1).

*
* *

En résumé, *lymphopénie très importante, polynucléose notable,* tels sont les effets provoqués chez le chien par un séjour en caisson de trois heures sous une pression atmosphérique équivalente à celle existant à 8.500 m. d'altitude.

Quatre autres chiens subissent une épreuve rigoureusement identique. Les résultats sont comparables. Chez trois animaux, le nombre des lymphocytes a également diminué des trois quarts; chez le quatrième, de la moitié. Chez tous, le nombre des polynucléaires a augmenté, du tiers dans trois cas, du double pour le quatrième.

Le sixième chien a été soumis à une épreuve analogue aux précédentes quant à l'intensité de la dépression, mais d'un peu plus longue durée (sept heures). Voici le résultat obtenu au cours de cette expérience:

— Chienne de 12 kg.
Formule sanguine:

Globules rouges : 8.6000.000 Globules blancs : 11.100		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	16	1.776
Monocytes	1	111
Polynucléaires	83	9.213

La dépression (8.500 m.) est établie en 15 minutes. Au début, comme les précédents animaux, la chienne supporte parfaitement bien l'agression. Mais, à partir de la cinquième heure, elle donne des signes de défaillance (dyspnée intense, état de somnolence alternant avec de courtes phases d'agitation). Au sortir du caisson, à la fin de la septième heure, elle présente un syndrôme cérebelleux typique qui durera quelques heures et disparaîtra progressivement. En outre, ses urines sont colorées en rouge brun. Un examen chimique

et microscopique montre qu'elles renferment de l'hémoglobine, mais pas d'hématies. Il s'agit d'une hémoglobinurie typique. La formule sanguine est alors établie:

Globules rouges : 6.600.000 Globules blancs : 11.300		
Equilibre leucocytaire Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	6	678
Monocytes	4	452
Polynucléaires	90	10.170

Là encore, polynucléose et surtout lymphopénie considérable, constituent les caractéristiques fondamentales des modifications survenues parmi les éléments de la série blanche. La diminution notable du nombre des hématies est en rapport avec la crise d'hémoglobinurie. Ceci fait l'objet d'un autre travail du Laboratoire de Physiologie (J. Malmejac, S. Cruck et G. Neverre, 1947) (66).

De cette dernière expérience, un fait est à retenir: la prolongation du séjour en dépression barométrique, au point même d'entraîner chez l'animal des troubles graves, ne change rien aux modifications leucocytaires essentielles, à savoir: lymphopénie et polynucléose.

Les résultats obtenus avec des chiens chloralosés sont rigoureusement identiques. Dans six cas, nous avons vu apparaître les mêmes modifications sanguines.

Les recherches réalisées dans les mêmes conditions sur des cobayes, ont fourni des résultats comparables. Voici une expérience type:

— Cobaye mâle de 580 g.
Formule sanguine blanche :

Globules blancs : 26.400		
Equilibre leucocytaire Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	50	13.200
Monocytes	1	264
Neutrophiles	30	12.936
Eosinophiles	19	

Soumis à une dépression équivalente à 8.500 m., selon le mode habituel, il n'y reste que deux heures seulement, car il donne des signes de défaillance qui obligent à une recompression plus rapide. Sa formule blanche est alors la suivante:

Globules blancs : 27.200		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	23	6.156
Monocytes	6	1.632
Eosinophiles	19	19.584
Neutrophiles	53	

Là, comme chez le chien, si le nombre total des leucocytes varie peu, la lymphopénie est importante, puisque la moitié des lymphocytes a disparu. Elle est compensée par une augmentation numériquement comparable des monocytes et des polynucléaires (du tiers environ pour ces derniers éléments).

Notons, au passage, que cette polynucléose porte essentiellement sur les neutrophiles, les éosinophiles n'augmentant que dans une très faible proportion.

*
**

Des résultats identiques ont, enfin, été obtenus sur une série de plusieurs rats blancs. Voici, à titre d'exemple, les chiffres fournis par les mesures hématologiques chez l'un de ces animaux :

— Rat mâle de 210 g.

Formule sanguine blanche :

Globules blancs : 8.700		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	55	4.785
Monocytes	6	522
Polynucléaires	39	3.393

L'animal passe quatre heures au caisson sous une dépression équivalente à 8.500 m. Il a, pendant tout ce temps, un comportement absolument normal. Sitôt l'épreuve terminée, on établit à nouveau sa formule leucocytaire :

Globules blancs : 8.900		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	17	1.513
Monocytes	8	712
Polynucléaires	75	6.675

La formule blanche sanguine subit donc, chez le rat, les mêmes modifications que chez le chien et le cobaye.

***

Le tableau suivant dresse un bilan général de l'ensemble de ces expériences :

EXPÉRIENCES	NUMÉRATION DES LYMPHOCYTES			
	AVANT ÉPREUVE		APRÈS ÉPREUVE	
	%	par mm3	%	par mm3
Chien n° 1.....	36	1.152	10	340
Chien n° 2.....	29	2.062	8	528
Chien n° 3.....	17	2.142	3	520
Chien n° 4.....	42	2.184	11	572
Chien n° 5.....	32	2.432	14	1.708
Chien n° 6.....	16	1.776	6	678
Cobaye n° 1 ...	50	13.200	23	6.156
Cobaye n° 2....	74	16.132	27	4.158
Cobaye n° 3....	53	9.752	23	3.680
Rat n° 1.....	55	4.785	17	1.513
Rat n° 2.....	61	4.920	24	2.188
Rat n° 3....	52	3.916	21	1.452

Au total, ces résultats confirment et complètent ceux de O. MEYER et de ses collaborateurs et permettent d'établir le fait suivant : *un séjour de quelques heu-*

res sous basse pression barométrique (pression équivalente à une altitude de 8.500 m., soit environ 240 mm/Hg) entraîne des modifications profondes de l'équilibre leucocytaire sanguin, modifications consistant en polynucléose et, surtout, lymphopénie considérable.

2° RETOUR A LA NORMALE

Avant d'aborder l'étude expérimentale des mécanismes par lesquels la lymphopénie est produite sous l'effet d'une dépression barométrique, nous avons voulu observer comment se comporte la série blanche à partir du moment où le sujet est replacé dans des conditions atmosphériques normales.

En fait, chez tous les animaux, nous assistons à un retour assez rapide vers les valeurs hématimétriques primitives; mais les modalités de ce retour à la normale diffèrent sensiblement selon qu'il s'agit des polynucléaires ou des lymphocytes.

— Chien de 5 kg, 200, non anesthésié, soumis, en caisson, à une dépression équivalente à 8.500 m., pendant 3 heures. On établit, en fin d'épreuve, puis d'heure en heure, son équilibre leucocytaire sanguin. Voici les résultats obtenus :

Eléments (nbre par mm3)	Avant épreuve	Immédiatement après épreuve	2 h. après épreuve	5 h. après épreuve
Leucocytes	6.800	6.600	5.400	6.700
Lymphocytes	2.062	528	588	2.211
Monocytes	182	330	388	268
Polynucléaires	4.556	5.742	4.424	4.221

On voit que la correction de la polynucléose est rapide et régulière. Deux heures après la sortie du caisson, le nombre des polynucléaires est équivalent à celui existant avant l'épreuve.

Par contre, la correction de la lymphopénie est plus

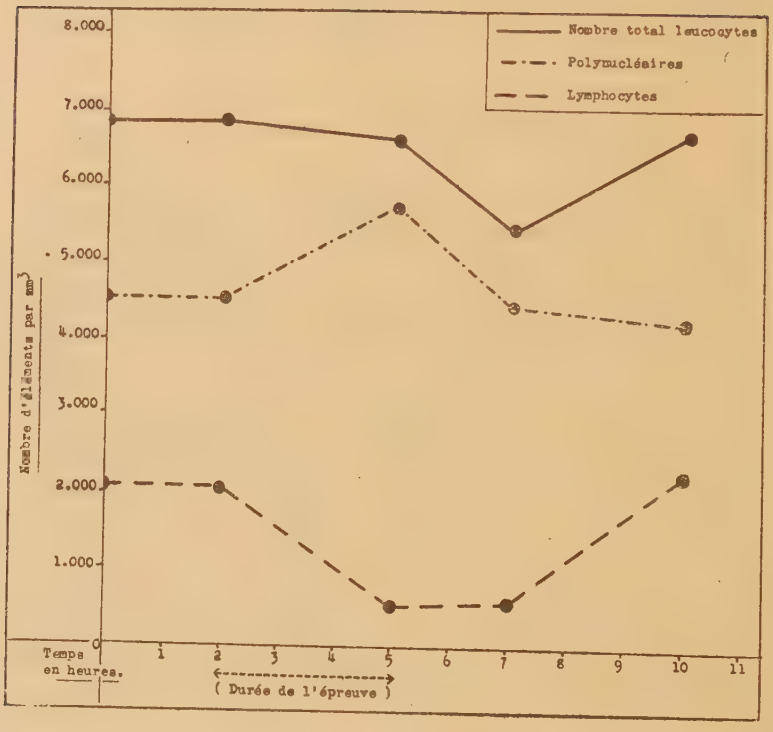

Fig. 2. — Effets produits sur l'équilibre leucocytaire sanguin d'un chien soumis pendant trois heures à une dépression correspondant à une altitude de 8.500 mètres (pression = 255 mm/Hg). Il se produit une lymphopénie et une polynucléose. La polynucléose se corrige rapidement, alors que la lymphopénie persiste deux heures avant de commencer à régresser.

Pendant l'épreuve, lymphopénie et polynucléose se compensent numériquement: le nombre total des globules blancs baisse peu. Par contre, dans les deux heures qui suivent l'épreuve, la correction de la polynucléose étant plus rapide que celle de la lymphopénie, une diminution notable, mais passagère, du nombre des globules blancs se produit.

lente (*fig.* 2). Pendant les trois premières heures qui suivent la fin de l'épreuve, la courbe des variations du nombre des éléments lymphocytaires a même tendance à marquer un véritable palier. C'est seulement à partir de la quatrième heure que le nombre des lymphocytes augmente nettement et au bout de cinq heures que l'animal récupère le nombre primitif de ses lymphocytes.

Cette différence dans les vitesses de retour à la normale entre polynucléaires et lymphocytes entraîne une variation passagère du nombre de leucocytes. La polynucléose compense la lymphopénie à la sortie du caisson: le nombre total des éléments de la série blanche est peu modifié (6.800 avant l'épreuve, contre 6.600 ensuite) ; par contre, deux heures après, les polynucléaires sont revenus à leur nombre primitif alors que la lymphopénie est encore très marquée : il y a ainsi une leucopénie avec 5.400 leucocytes par mm3; le nombre de globules blancs ne retrouvera sa valeur initiale que cinq heures après le retour à une pression atmosphérique normale.

Nous avons, dans les mêmes conditions, suivi plusieurs chiens. Chez tous, le rétablissement de la formule leucocytaire primitive a eu lieu en cinq à six heures et selon les mêmes modalités: réduction rapide de la polynucléose, correction plus lente de la lymphopénie, ce qui entraîne, à un moment donné, une leucopénie.

C. — ROLE DU DEFICIT EN OXYGENE

Un séjour de quelques heures sous une basse pression atmosphérique suffit pour provoquer d'importantes modifications de l'équilibre leucocytaire sanguin. Or, on sait qu'une basse pression atmosphérique agit sur l'organisme par un double effet :

— physique, par action directe de la dépression. C'est ce mécanisme qui provoque l'expansion des gaz dans les cavités closes ou encore une libération intempestive des gaz dissous, avec formation de bulles dans le sang ou les tissus, sous de très basses pressions.

— chimique, par déficit de réoxygénation du sang au niveau des alvéoles pulmonaires, la pression par-

tielle de l'oxygène dans l'air alvéolaire ayant baissé proportionnellement, suivant les lois classiques, à la diminution de la pression atmosphérique.

L'expansion des gaz ne peut intervenir dans le cas qui nous intéresse, le dégagement gazeux ne se produisant que sous des pressions encore inférieures à celles établies dans nos expériences; c'est donc vraisemblablement le mécanisme chimique qui est ici à retenir.

Pour bien mettre en évidence le rôle exclusif du déficit en oxygène, nous avons réalisé deux types d'expériences :

1° Dans les unes, l'animal qui subit les effets de la dépression barométrique, inhale de l'oxygène; seuls les effets physiques de la dépression interviennent donc.

2° Dans les autres, on soumet un animal à un déficit en oxygène tout en le laissant à une pression barométrique normale.

1° EXPÉRIENCES EN DÉPRESSION SANS ANOXIE

Il s'agit de réaliser, pendant l'épreuve sous dépression, une inhalation d'oxygène. Nous avons opéré de la manière suivante: un obus à oxygène, placé en dehors du caisson, est relié à un inhalateur de MUNERELLE (1) utilisé avec le « débit de secours ». De cette façon, on pourra régler le débit d'oxygène en fonction de la dépression réalisée.

Un tube traversant la paroi du caisson amène l'oxygène jusqu'à un masque inhalateur métallique à capacité, construit à cet effet, et solidement fixé au moyen de courroies sur le museau du chien. De l'extérieur du caisson, l'opérateur qui suit les indications du manomètre donnant les altitudes fictives, règle facilement l'appareil MUNERELLE de façon à assurer à l'animal un apport d'oxygène largement suffisant.

Ainsi le sujet d'expérience est en dépression barométrique, mais inhale assez d'oxygène pour ne

(1) Inhalateur en service dans l'aviation.

subir aucune anoxémie. La capacité du masque permet d'éviter l'hypocapnie. Seul l'effet physique intervient.

Or, dans de telles conditions, *le séjour au caisson sous une dépression correspondant à 8.500 m., n'amène plus la moindre modification de la formule blanche sanguine.*

C'est donc bien l'effet chimique de la dépression barométrique, l'anoxie, qui est la cause des modifications leucocytaires.

2° EXPÉRIENCES EN ANOXIE SANS DÉPRESSION

L'animal est soumis à l'action d'un déficit en oxygène sous une pression barométrique normale. Nous avons ici recours à la méthode d'inhalation de mélanges gazeux. Ceux-ci sont constitués d'azote et d'oxygène, le pourcentage de ce dernier gaz étant inférieur à celui existant dans l'atmosphère.

La méthode est d'un emploi facile. Le mélange gazeux, préparé en proportions convenables dans le classique gazomètre équilibré de Tissot, y est maintenu à une pression rigoureusement égale à la pression atmosphérique; il parvient jusqu'à une soupape de Tissot en relation, par l'intermédiaire d'une canule trachéale, avec les voies respiratoires de l'animal et qui permet de séparer l'air inspiré de l'air expiré. Pour les anoxies de longue durée, il est préférable d'avoir deux gazomètres que l'on met en service alternativement.

Le degré d'anoxie dépend de la plus ou moins grande pauvreté en oxygène du mélange utilisé; le sujet en expérience est ainsi soumis à des effets chimiques équivalents à ceux engendrés aux diverses altitudes, comme l'indique le tableau suivant :

Altitudes	% 0^2 correspondant
0 m.	20,93
1.000 m.	18,8
2.000 m.	16,30
3.000 m.	14,5
4.000 m.	12,6
5.000 m.	11,1
6.000 m.	9,7
7.000 m.	8.4
8.000 m.	7,3
9.000 m.	6,3
10.000 m.	5,4
11.000 m.	4,6
12.000 m.	3,9
13.000 m.	3,3
14.000 m.	2,8
15.000 m.	2,4

Dans de pareilles conditions, l'animal en anoxie reste soumis à une pression atmosphérique normale.

Toutes ces expériences sont réalisées sur des animaux anesthésiés au chloralose. Voici un cas type :

— Chienne de 8 kg. chloralosée, chez laquelle on n'enregistre, afin de réduire le traumatisme au minimum, que la pression carotidienne et les mouvements respiratoires.

Formule sanguine :

Globules rouges : 4.100.000 Globules blancs : 8.300		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	32	2.656
Monocytes	5	315
Polynucléaires	63	5.229

Nous lui faisons inhaler un mélange gazeux renfermant de l'azote et 7 à 8 % d'oxygène. Progressivement, la pression artérielle s'élève, l'amplitude respiratoire augmente. Au bout de quelques minutes, ces modifications passent par un maximum, puis se stabilisent jusqu'à la fin de l'épreuve d'anoxie qui dure deux heures.

Au moment où l'animal va respirer normalement, de nouvelles mesures hématimétriques sont réalisées :

Globules rouges : 7.550.000 Globules blancs : 8.600		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	15	1.290
Monocytes	2	172
Polynucléaires	83	7.138

Cette si importante polyglobulie correspond, comme nous l'avons déjà rappelé, à une énergique splénocontraction. Quant aux réactions leucocytaires elles sont évidentes : le nombre des lymphocytes a dimnué de moitié, l'augmentation des polynucléaires est également nette.

Donc, *le seul déficit en oxygène*, la pression barométrique restant normale, est capable de produire les modifications leucocytaires que nous avons décrites: *lymphopénie et polynucléose.*

On ne peut faire intervenir ici l'hypocapnie due à l'hyperventilation pulmonaire réactionnelle à l'anoxie. Nous avons en effet constaté qu'en faisant inhaler un mélange comprenant 90 % d'azote + 6 % d'oxygène + 4 % de gaz carbonique, on obtient encore les mêmes résultats quant aux leucocytes; chez un chien soumis à pareille épreuve, deux tiers des lymphocytes ont disparu.

Pour compléter cette étude, nous avons aussi opéré sur un chien intoxiqué par la phénylhydrazine. Ce poison, injecté par voie endo-veineuse, entraîne, d'une part, la destruction d'une certaine proportion des globules rouges, d'autre part, il transforme une partie de l'hémoglobine des hématies restantes en méthémoglobine, marquant ces cellules de granulations dites de

Heinz. On les voit parfaitement bien sur frottis colorés au bleu crésyl brillant et examinés sur fond noir. La diminution du taux d'hémoglobine entraîne une anoxie par simple trouble du transport sanguin de l'oxygène. Voici une expérience type :

— Chien de 9 kg. bien portant.

Formule sanguine :

Globules rouges : 6.950.000 Globules blancs : 15.600		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	29	4.524
Monocytes	2	312
Polynucléaires	69	10.764

Il reçoit en deux fois, à une demi-heure d'intervalle, par voie endo-veineuse, 54 cc d'une solution de phénylhydrazine à 0, 666 gr. %.

L'animal présente des signes manifestes d'anoxie: agitation, polypnée et cyanose intenses; l'électrocardiogramme révèle des troubles de la conduction de l'arythmie ventriculaire.

Une heure après la dernière injection de phénylhydrazine, la formule sanguine est profondément modifiée :

Globules rouges : 4.700.000 Globules blancs : 17.600		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	11	1.936
Monocytes	2	352
Polynucléaires	87	15.312

Nous n'insisterons pas sur ce type d'expérience; son résultat montre que les modifications leucocytaires. lymphopénie et polynucléose, sont identiques à celles engendrées par la dépression barométrique ou le déficit en oxygène. Or, l'animal ainsi intoxiqué est anoxémique.

D. — ACTION D'ANOXIES DE BREVE DUREE MAIS REPETEES

Le problème que soulève la quetion de l'adaptation au déficit en oxygène est l'objet, encore aujourd'hui, de nombreuses discussions quand il s'agit d'épreuves d'anoxies de courte durée, journellement répétées.

Certes, en ce qui concerne le séjour en montagne par exemple, toutes les données sont convergentes: l'organisme augmente sa résistance grâce à une adaptation progressive.

Les résultats obtenus au cours d'épreuves répétées au caisson à décompression, n'offrent pas cette uniformité: leur interprétation aboutit alors à des conclusions contradictoires. L'expérience poursuivie par H.G. Armstrong et J.W Heim, sur deux groupes de sujets exposés pendant un mois à des dépressions correspondant à 3.500 m., à raison de 4 à 7 heures par jour, n'ont pas donné de résultats permettant de conclure à une adaptation. Bien au contraire, l'importance des réactions de défense (accélération cardiaque, hyperventilation respiratoire, polyglobulie) diminue progressivement, ce qui laisserait supposer l'installation d'un état de fatigue. Les recherches effectuées sur le lapin par les mêmes auteurs (1938) (2), montrent qu'après une courte phase, pendant laquelle la tolérance est légèrement augmentée, la résistance des animaux diminue, le taux d'hémoglobine baisse: en fait, la fatigue se produit.

*
**

Les différents auteurs ayant étudié les conséquences, sur les éléments figurés du sang, de la répétition quotidienne d'anoxies brutales, se sont limités à l'observation du comportement des hématies. Aucune recherche, à notre connaissance du moins, n'a été faite en ce qui concerne les globules blancs. Voici quelques résultats à ce sujet.

Nous opérons de la façon suivante: un animal subit quotidiennement un séjour au caisson; sa formule

leucocytaire sanguine est chaque fois établie avant et après l'épreuve.

Les résultats dans une expérience d'une durée de 16 jours, sont les suivants :

— Chienne de 14 kg. en parfaite santé apparente.

Les épreuves au caisson, d'une durée de trois heures, sous une dépression équivalente à 8.500 m., sont journellement répétées. L'étude de l'équilibre de la ligne blanche est faite chaque jour.

Avant la première épreuve, la formule blanche est la suivante :

Globules blancs : 5.200		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lympocytes	42	2.184
Monocytes	7	364
Polynucléaires	51	2.652

A la fin de l'épreuve, à la sortie du caisson, elle devient :

Globules blancs : 5.200		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	11	572
Monocytes	27	1.404
Polynucléaires	62	3.224

On constate une diminution des trois-quarts des lymphocytes et une augmentation du quart des polynucléaires. Le résultat est net. Il se corrige en quelques heures (voir p. 39). Le lendemain, avant la seconde épreuve, l'équilibre leucocytaire est de nouveau normal. Le résultat, après passage au caisson, est comparable à celui du jour précédent. Nous répétons alors quotidiennement les séances dans les mêmes conditions. L'animal supporte parfaitement bien ces ascensions fictives, s'y habitue, entre spontanément dans le caisson et conserve, pendant et en dehors des épreuves, un comportement normal.

Or, au fur et à mesure que l'expérience se poursuit, les

examens hématologiques montrent que l'importance des réactions leucocytaires à l'épreuve d'anoxie diminue progressivement. La réaction lymphopénique, en particulier, décroît régulièrement. Finalement, le 16e jour, *le séjour de trois heures au caisson, sous une dépression équivalente à* 8.500 *m., n'amène aucune modification notable de la formule blanche de l'animal.*

La chienne est alors laissée au repos pendant 15 jours, puis à nouveau soumise à une épreuve de dépression. *Celle-ci entraîne alors la réaction leucocytaire décrite: lymphopénie et polynucléose.* Cette réaction, comme précédemment, diminue jusqu'à disparaître quand les épreuves sont répétées, puis reparaît ensuite après une nouvelle période de repos.

Plusieurs expériences du même type ont été pratiquées sur d'autres animaux; elles ont donné des résultats similaires. D'ailleurs, si au lieu du chien on utilise le cobaye ou le rat, on constate exactement les mêmes phénomènes.

Nous avons donné, comme exemple, l'expérience précédente, d'une part, parce qu'elle est typique, d'autre part et surtout parce que cette chienne a été suivie, en outre, du point de vue électrophorétique sanguin. En 1949, en effet, J. Malmejac, S. Cruck et G. Neverre (67) ont décrit les modifications apportées à l'équilibre protidique plasmatique par des séjours au caisson de quatre à huit heures, sous dépression correspondant à 8.000 m. et quotidiennement répétées pendant quinze jours (1). Dans ces conditions, si l'animal possède spontanément une bande correspondant aux globulines γ importante, on voit progressivement diminuer la surface de cette bande. (*Fig.* 3.) Dès que l'on cesse les épreuves au caisson, cette surface augmente à nouveau et reprend, en trois semaines, sa valeur initiale. C'est au moment où la globuline γ existe dans le sang à un taux élevé, que la lymphopénie atteint son maximum. Et c'est lorsque la globuline γ a si considérablement diminué que la réaction lymphocytaire ne se produit plus.

Quoi qu'il en soit, un fait reste acquis: si un chien

(1) L'étude des protéines plasmatiques est réalisée par la méthode électrophorétique de Tiselius et Longsworth.

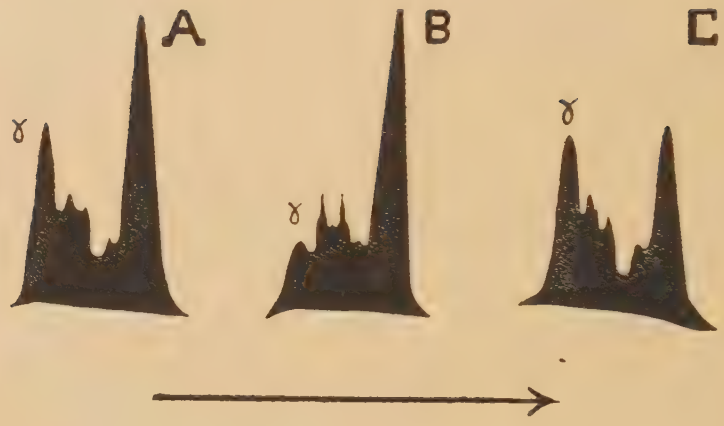

Fig. 3. — (d'après J. Malmejac et coll.). — Electrophorèses de plasmas de chien.

A. — Tracé témoin ..... Surface γ = 62

B. — Après 15 séances quotidiennes de 3 heures, sous une dépression correspondant à 8.500 m. ..... Surface γ = 26

C. — 20 jours après l'épreuve précédente ..... Surface γ = 65, 7

subit journellement, durant quinze jours, une épreuve au caisson, sous une dépression correspondant à 8.500 m., la réaction lymphopénique et polynucléotique qui, au début, se produit avec netteté, diminue d'intensité au fur et à mesure que l'expérience est répétée. Au bout de deux semaines, elle a totalement disparu.

Si, après quinze jours de repos, l'animal est remis au caisson, la lymphopénie se produit à nouveau.

***

Cet ensemble de faits permet, d'ores et déjà, de mettre en lumière deux notions qui nous semblent intéressantes :

— en premier lieu, c'est l'extrême sensibilité des cellules sanguines de la lignée blanche au déficit en oxygène.

— en second lieu, c'est l'identité entre les réactions leucocytaires dues à l'anoxie et celles provoquées par une injection de cortico-stérone ou encore, de cortico-stimuline antehypophysaire (T.F. Dougherty et A. White, 1943) (29) (v. p. 28).

Or, l'hyperfonctionnement de la cortico-surrénale, cause directe de la lymphopénie, peut être déclenché par apport endo-veineux d'adrénaline (J. Malmejac, G. Chardon et A. Gross, 1946 (65).

Rapprochant ce fait de celui selon lequel le déficit en oxygène est une cause d'hyperadrénalinémie, nous nous sommes demandé si n'intervenait pas là le mécanisme intermédiaire de production de la lymphopénie en anoxie. Tel est le sujet de la discussion qui fait l'objet du chapitre suivant.

Chapitre III

MECANISME DES MODIFICATIONS APPORTEES A L'EQUILIBRE LEUCOCYTAIRE SANGUIN PAR LE DEFICIT EN OXYGENE

O. Meyer, M.H. Seevers et S.R. Beatty (71), après avoir constaté que la dépression barométrique provoque une lymphopénie et une polynucléose, ont cherché le mécanisme de production de ces modifications. Parmi les hypothèses explicatives qu'ils formulent et discutent, ils retiennent, nous l'avons vu, la suivante: le déficit en oxygène inhibe l'activité fonctionnelle du tissu lymphopoiétique; la régénération normale des lymphocytes étant compromise, leur nombre diminue progressivement.

Certes, une pareille manière de voir est séduisante pour les expériences dans lesquelles les anoxies sont peu intenses, mais très prolongées, durant parfois plusieurs semaines. Il est possible qu'une déficience du tissu lymphopoiétique intervienne dans un tel type d'épreuve.

Par contre, cette explication nous semble peu compatible avec les résultats que nous obtenons dans des conditions expérimentales différentes, au cours d'anoxies aiguës. On sait que la durée de vie d'un lymphocyte dans le sang circulant est de plusieurs jours. Or, dans nos expériences, on assiste, en trois heures, à la disparition des deux tiers, et parfois plus, de ces cellules. Un simple ralentissement des processus de régénération ne peut rendre compte d'une semblable lymphopénie. Un abaissement si brutal du nombre des lymphocytes sanguins n'est explicable, nous sem-

ble-t-il, que par un stockage momentané ou une destruction massive de ces éléments.

D'autre part, nos résultats s'apparentent, dans leur forme, à ceux décrits par T. F. Dougherty et A. White au cours de leurs recherches sur la régulation endocrinienne de la formule blanche sanguine. Un fait est frappant: les effets de l'anoxie sur les leucocytes sont rigoureusement identiques à ceux produits par une injection d'hormone cortico-surrénale, ou aussi d'adrénaline.

Nous avons été ainsi conduit à rechercher si le déficit en oxygène n'intervenait pas en modifiant le fonctionnement cortico-surrénalien, suscitant une hypersécrétion des hormones dont l'excès engendre une lymphopénie.

A. — LA PRESENCE DES CAPSULES SURRENALES EST INDISPENSABLE DANS LE DECLENCHEMENT DES MODIFICATIONS DE LA LIGNEE BLANCHE SANGUINE.

L'hypothèse que nous avons formulée devait nous dicter le plan même de nos expériences.

Des chiens chloralosés, *surrénalectomisés*, sont soumis, au caisson, à des dépressions identiques à celles qui produisent une évidente lymphopénie chez l'animal normal.

— Chien de 9 kg., chloralosé, chez qui on procède, extemporanément, à l'ablation, par voie lombaire, des deux capsules surrénales.

— Formule blanche sanguine une heure après cette intervention :

Globules blancs : 7.200		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	25	1.800
Monocytes	1	72
Polynucléaires	74	5.328

L'animal est laissé trois heures au caisson, sous dépression équivalente à 8.500 m. En fin d'épreuve, l'étude de l'équilibre leucocytaire fournit des résultats sensiblement égaux :

Globules blancs : 7.200		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	27	1.944
Monocytes	4	288
Polynucléaires	69	4.968

D'autres résultats confirmatifs sont groupés dans le tableau suivant :

EXPERIENCES	NUMERATION DES LYMPHOCYTES			
	AVANT ÉPREUVE		APRÈS ÉPREUVE	
Animaux surrénalectomisés	%	par mm3	%	par mm3
Chien n° 1.....	25	1.800	27	1.944
Chien n° 2.....	16	672	18	766
Chien n° 3.....	41	1.312	39	1.248
Chien n° 4.....	9	558	10	610

La comparaison de ces résultats avec ceux du tableau de la p. 38, concernant les animaux intacts, est suffisamment explicite pour se passer de commentaires.

Puisque, normalement, sous l'effet de l'anoxie, lymphopénie et polynucléose apparaissent chez le chien chloralosé, comme chez l'animal à l'état de veille, c'est donc à la suppression des capsules surrénales qu'il faut imputer, dans ce dernier groupe d'expériences, l'absence de modification de la formule blanche sanguine en anoxie: c'est donc dans ces glandes qu'il faut chercher le facteur déterminant.

L'hormone corticale qui suffit à déclencher la lymphopénie (voir p. 28), est-elle directement hypersécrétée sous l'effet d'une anoxie aiguë ou bien l'intervention corticale est-elle commandée par une hyper-

adrénalinémie? Tel'es sont les hypothèses qu'il convient maintenant de soumettre au contrôle expérimental.

B. — ROLE DE LA MEDULLO-SURRENALE DANS LE DECLENCHEMENT DE LA LYMPHOPENIE PAR ANOXIE.

1° L'hypersecrétion d'adrénaline en anoxie

L'anoxie, à partir d'un seuil correspondant à une altitude de 7.500 à 8.000 m., déclenche une hypersecrétion adrénalinique (W. B. Cannon et R. G. Hoskins, 1911 (13). — L. Binet et J. Lanxade (8). — R. Hermann et F. Jourdan, 1942 (54), — G. Lehman et H.F. Michaelis, 1942 (59), — J. Malmejac et coll., 1942 (62). Qu'il s'agisse d'expériences réalisées en caisson à dépression ou à l'aide de mélanges azote-oxygène pauvres en ce dernier gaz, on constate, quand le seuil de déclenchement de l'hyperadrénalino-sécrétion est atteint, que :

— un organe comme un rein, complètement *énervé*, diminue de volume (1) ;

— dans une expérience d'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire, la pression artérielle du chien A, transfusé réactif, s'élève, pendant que sa rate se contracte, quand le chien donneur B est anoxique (2).

Il est du reste intéressant de rappeler ici que les centres adrénalino-sécréteurs sont excités par le déficit en oxygène, à la fois directement et par voie réflexe (grâce à l'intervention des zones sino-carotidiennes et aortiques) et que leur résistance à l'anoxie est beaucoup plus grande que celle des centres vaso-moteurs (J. Malmejac et G. Chardon, 1946) (63). C'est ainsi que, dans une expérience d'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire, si l'anoxie du chien B est assez prolongée (une heure et plus), ses centres vaso-mo-

(1) Nous utilisons généralement, dans ce cas, pour être sûr de l'énervation de l'organe, un rein « transporté au cou », intercalé sur la circulation carotido-jugulaire.

(2) Voir p. 66, le schéma de la technique.

teurs donnent déjà des signes évidents de fatigue (ce dont témoigne la baisse progressive de sa pression artérielle) alors que ses centres adrénalino-sécréteurs continuent à susciter un hyperfonctionnement de la médullo-surrénale que traduit le maintien de l'hypertension et de la spléno-contraction du congénère A.

Le déficit en oxygène engendre donc une hypersécrétion de la médullo-surrénale persistante, même si d'autres fonctions donnent déjà des signes de défaillance. Cette hyperadrénalinémie contre-balance, tout au moins en partie, l'action vaso-dilatatrice périphérique directe de l'anoxie, dans la mesure où les effets périphériques de l'hormone ne sont pas limités par les conditions physico-chimiques locales asphyxiques (A. Tournade, J. Malmejac et L. Rocchisani, 1933) (93) ou purement anoxiques (H. Hermann et F. Jourdan, 1942) (54).

Ces constatations expérimentales nous ont incité à rechercher si, en anoxie aiguë, la décharge d'adrénaline, si bien mise en évidence, n'est pas à l'origine des modifications de la lignée blanche sanguine.

2° Influence de l'hypersécrétion adrénalinienne dans les réactions leucocytaires de l'anoxie

De l'ensemble des travaux que nous venons d'exposer, se dégagent trois faits essentiels :

— Une anoxie aiguë, suffisamment poussée, engendre une lymphopénie et une polynucléose.

— La présence des capsules surrénales est indispensable pour que cet effet soit obtenu.

— Une telle anoxie provoque une hypersécrétion de la médullo-surrénale.

C'est en comparant ces trois données que l'on est conduit à imaginer que *c'est la décharge adrénalinienne qui est cause des modifications de l'équilibre leucocytaire sanguin observées à la suite d'anoxies aiguës.*

Tel est le problème que nous allons tenter de résoudre en nous basant sur une série de données expérimentales.

a) Les modifications leucocytaires déclenchées par l'anoxie se produisent seulement si on pratique l'épreuve, au caisson, au niveau ou au delà du seuil à partir duquel entre en jeu l'hypersecrétion adrénalinienne.

L'hyperadrénalinémie, au cours d'anoxies aiguës, ne se produit qu'à partir de certains seuils. Obtient-on la lymphopénie quand l'anoxie est telle qu'elle est au-dessous du seuil d'hyperfonctionnement de la médullo-surrénale? L'expérience prouve que non.

— Chienne de 12 kg.

Première épreuve.

Formule sanguine :

Globules rouges : 5.110.000 Globules blancs : 4.400		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	27	1.188
Monocytes	3	132
Polynucléaires	70	3.020

Après trois heures sous une dépression équivalente à 8.500 m., cette formule sanguine est devenue :

Globules rouges : 5.110.000 Globules blancs : 6.600		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	5	330
Monocytes	3	158
Polynucléaires	92	6.072

Plus des 2/3 des lymphocytes ont disparu, les polynucléaires ont doublé.

Deuxième épreuve.

On sait que lymphopénie et polynucléose provoquées par le déficit en oxygène, diminuent lorsque les anoxies se répètent à intervalles rapprochés. Aussi, pour que les effets de la

première épreuve soient comp'ètement effacés, avons nous pris soin de réaliser la seconde un mois plus tard. Pendant ce laps de temps, la chienne utilisée a mené une vie absolument normale.

Formule sanguine :

Globules rouges : 4.470.000 Globules blancs : 4.700		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	25	1.175
Monocytes	1	47
Polynucléaires	74	3.478

Nous la soumettons alors à une anoxie de trois heures au caisson, sous une dépression équivalente à 7.000 m., c'est-à-dire juste en-dessous du seuil où l'hypersécrétion adrénalinienne se produit. La formule sanguine est établie à nouveau:

Globules rouges : 4.640.000 Globules blancs : 4.700		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	26	1.222
Monocytes	1	47
Polynucléaires	73	3.431

Avant et après épreuve, les formules sanguines restent identiques.

Ainsi, si on reste au-dessous du seuil d'hypersécrétion médullo-surrénalienne, il n'y a pas de modifications de l'équilibre leucocytaire sanguin. Remarquons au passage que, d'après O. Meyer et ses collaborateurs (71), la lymphopénie est obtenue sous une dépression correspondant à 4.500 m. En réalité, nos expériences ne sont en contradiction qu'apparente avec les leurs qui sont prolongées et durent plusieurs semaines. Il est possible , dans ces cas, que les effets cumulatifs du déficit en oxygène, sur lesquels H. G. Armstrong a longuement insisté, interviennent. Le seuil à partir duquel la sécrétion surrénale d'adréna-

line est intensifiée par l'anoxie, n'a, d'ailleurs, pas été précisé chez le rat, à notre connaissance tout au moins. Un autre mécanisme que celui adrénalinique est du reste capable d'intervenir dans les cas où l'anoxie est très prolongée.

b) *La sécrétion adrénalinienne est indispensable dans le déclenchement des modifications de la lignée blanche sanguine.*

Ce fait va maintenant être démontré par d'autres expériences dans lesquelles un animal privé de toutes ses possiblités adrénalino-sécrétices, sera soumis à une dépression équivalente à 8.500 m., c'est-à-dire dans des conditions certainement susceptibles de provoquer, chez un sujet intact, lymphopénie et polynucléose.

Nous avions réalisé de deux manières la suppression de la sécrétion d'adrénaline :

— par ablation élective de la médullo-surrénale (tout en respectant la partie corticale de la glande).

— par section des nerfs adrénalino-sécréteurs.

a) La lymphopénie ne se produit plus après ablation élective de la médullo-surrénale.

Cette intervention est relativement facile. Chez un chien chloralosé, on pratique, avec des ciseaux fins, une petite ouverture au niveau de l'un des pôles de la glande. Par cet orifice, on introduit une curette d'ophtalmologie et on effectue un évidement de la capsule surrénale: la médullaire, de consistance friable et molle, se sépare facilement. Le traumatisme de la corticale est réduit au minimum. En fin d'expérience, on s'assure à l'autopsie que l'évidement de la surrénale était complet.

Or, chez un animal ainsi « médullectomisé », l'anoxie n'entraîne aucune modification de l'équilibre leucocytaire sanguin. En voici un exemple :

— Chien de 6 kg. chloralosé, ayant subi extemporanément l'ablation élective de ses 2 médullo-surrénales.

Formule sanguine, une heure après l'intervention :

Globules rouges : 8.100.000 Globules blancs : 4.800		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	35	1.680
Monocytes	11	528
Polynucléaires	54	2.592

L'animal est soumis alors, durant trois heures, au caisson, à une dépression correspondant à 8.500 m. A la fin de l'épreuve, la formule sanguine n'est guère modifiée :

Globules rouges : 8.600.000 Globules blancs : 4.800		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	34	1.632
Monocytes	10	480
Polynucléaires	56	2.688

3) *La lymphopénie ne se produit plus après suppression des nerfs adrénalino-sécréteurs.*

Les nerfs grands et petits splanchniques droits et gauches sont sectionnés près des piliers du diaphragme.

Or, dans ces conditions, *on n'observe aucune réaction leucocytaire au cours de l'anoxie* (1).

— Chien de 5 kg. chloralosé, ayant subi la section de ses quatre nerfs splanchniques, à une demi-heure d'intervalle pour les côtés droit et gauche, de façon à atténuer le déséquilibre physiologique. La pression, qui a tout d'abord baissé jusqu'à 40 mm/Hg, est stabilisée une demi-heure après l'in-

(1) Ce résultat prouve indirectement le rôle capital du système nerveux adrénalino-secréteur dans le déclenchement de l'hyperadrénalinémie par l'anoxie. Des expériences sont actuellement en cours sur ce sujet du laboratoire.

tervention, à 80 mm/Hg. L'animal a alors, la formule sanguine suivante :

Globules rouges : 7.710.000 Globules blancs : 4.400		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	20	880
Monocytes	3	132
Polynucléaires	73	3.388

Le chien est placé au caisson, sous une dépression correspondant à 8.500 m., pendant trois heures; en fin d'épreuve, les valeurs hématimétriques sont les suivantes :

Globules rouges : 7.200.000 Globules blancs : 4.300		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	20	860
Monocytes	4	172
Polynucléaires	76	3.268

Là encore, on peut considérer ces formules initiale et terminale comme identiques.

L'innervation surrénalienne étant indispensable à la régulation des sécrétions de la médullaire, alors que la corticale fonctionne surtout sous une direction hypophysaire, on doit admettre, dans ces cas, comme facteur cause de la non production de la lymphopénie, la suppression de l'hyperadrénalinémie.

Les résultats de ces deux types d'expériences sont convergents: la suppression de la sécrétion d'adrénaline par la médullo-surrénale entraîne la disparition des réactions leucocytaires observées en anoxie, réactions *que la présence exclusive de la cortico-surrénale est incapable de produire dans de telles conditions.*

Ceci nous a conduit à rechercher si l'apport d'adrénaline exerçait une action sur l'équilibre leucocytaire sanguin et, dans l'affirmative, à préciser par quel mécanisme.

C. — ACTION DE L'ADRENALINE SUR L'EQUILIBRE LEUCOCYTAIRE SANGUIN

L'hormone de la partie médullaire de la capsule surrénale exerce une influence sur les leucocytes. Cette action avait été entrevue par A. Mundo Fuertes et M. del Valle Cobo (1945) (74). Ces auteurs, étudiant les variations du taux des hématies au cours de la splénocontraction adrénalienne signalent, à l'occasion, des modifications quant au nombre absolu des globules blancs.

Une étude systématique du comportement des leucocytes après injection intraveineuse d'adrénaline a été faite par J. Malmejac, G. Chardon et nous-même (1946) (65).

1° Influence de l'adrénaline sur le nombre des lymphocytes sanguins

Nous opérons chez le chien, soit à l'état de veille, soit chloralosé. Les résultats sont identiques dans les deux cas. Nous injectons l'hormone médullo-surrénale par voie endoveineuse (dans la saphène) à la dose totale de 0,2 mmgr. par kg, fractionnée en 6 injections, répétées à 5 minutes d'intervalle. C'est là une dose élevée que nous avons choisie arbitrairement au début de nos recherches: comme elle s'était d'emblée révélée favorable à l'obtention du résultat, c'est celle que nous avons adoptée dans la plupart de nos expériences sur ce sujet. Du sang est prélevé pour établir la formule leucocytaire et faire les numérations globulaire avant l'injection, puis aussitôt après, et enfin, d'heure en heure, pendant quatre à six heures. Voici une expérience type (*fig.* 4) :

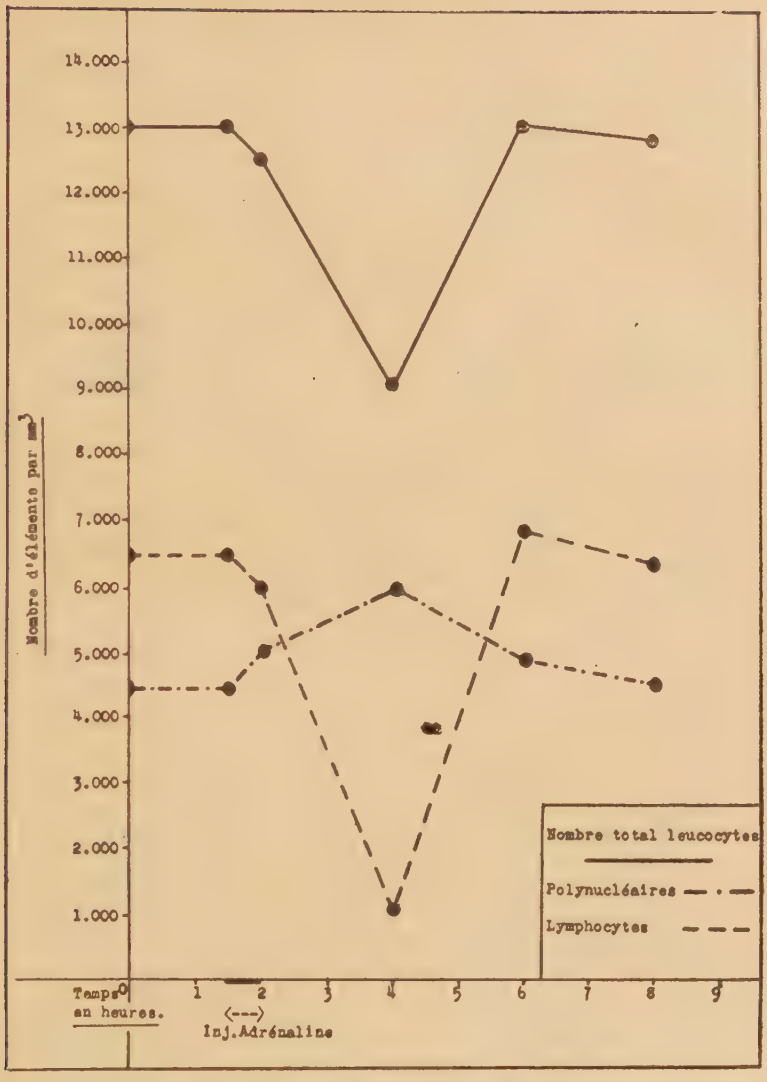

Fig 4. — Effets produits sur les différents éléments de la lignée blanche sanguine par une injection intra-veineuse, fractionnée en une demi-heure, de 2 mmg d'adrénaline, chez un chien de 10 kg. On constate, deux heures après la fin de l'injection, une lymphopénie considérable (le nombre des lymphocytes passe de 6.500 à 1.080 éléments par mm3), ainsi qu'une polynucléose notable (de 4.420 à 6.000 éléments par mm3). A la quatrième heure, la formule leucocytaire a repris sa valeur initiale.

— Chien de 10 kg. à l'état de veille.

Formule sanguine blanche :

Globules blancs : 13.000		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytaires	50	6.500
Monocytes	16	2.080
Polynucléaires	34	4.420

Sitôt après l'injection d'adrénaline, alors que le taux des hématies a nettement augmenté (de 6.325.000 à 7.475.000), l'équilibre leucocytaire n'a pas encore varié. Ses modification se manifestent au bout d'une heure et atteignent leur maximum deux heures après la fin des injections d'adrénaline. La formule blanche est devenue la suivante :

Globules blancs : 9.000		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	12	1.080
Monocytes	22	1.920
Polynucléaires	66	6.000

A la quatrième heure, les valeurs leucocytaires ont sensiblement repris leurs chiffres primitifs.

D'autres expériences du même type ont donné des résultats identiques: *chute du nombre des lymphocytes, augmentation de celui des polynucléaires.* Si, initialement, la proportion des lymphocytes est particulièrement élevée, elle se réduit d'autant plus après l'injection de l'hormone médullo-surrénale.

La splenectomie ne modifie par le résultat général.

2° Mode d'action de l'adrénaline

L'adrénaline injectée agit-elle *directement sur* l'équilibre blanc sanguin? Cela ne paraît guère possible.

Tout récemment (1948) J. Delaunay, M. Delaunay

et J. Lebrun (25), étudiant le mécanisme des destructions lymphocytaires provoquées par l'adrénaline, écartent l'idée d'une atteinte directe puisque, « in vitro », les lymphocytes supportent indéfiniment un contact prolongé avec l'hormone. Les auteurs pensent à l'action des pertubations vasculaires. En effet, des lymphocytes injectés dans la peau de cobayes normaux survivent plusieurs heures, sans présenter de signes de souffrance. Au contraire, ils ne tardent pas à dégénérer lorsqu'ils ont été introduits en présence d'une dose d'adrénaline suffisante pour troubler la circulation locale.

En fait, il est parfaitement logique d'imaginer qu'une injection intradermique d'adrénaline provoque « in situ » une vaso-constriction suffisante pour amener la destruction de cellules étrangères implantées en ce point, puisque cette constriction peut compromettre la vie des cellules autochtones et produire une escharre locale.

Par contre, il est plus difficile de penser que la simple vaso-constriction générale, provoquée par une injection intraveineuse d'adrénaline, puisse avoir une action destructrice sur les lymphocytes. D'ailleurs la présence des surrénales est indispensable à l'action lymphopénisante de l'adrénaline; ceci prouve bien que le désordre vasculaire n'est pas seul en cause.

a) *Intervention de la cortico-surrénale*

Chez l'animal *privé de ses surrénales,* l'injection d'adrénaline ne provoque aucune modification de la formule leucocytaire.

Le tableau ci-dessous, confronte les résultats obtenus après injection intraveineuse d'adrénaline, soit chez des chiens intacts ou splénectomisés, soit chez des chiens surrénalectomisés.

EXPERIENCES	NUMERATION DES LYMPHOCYTES			
	AVANT ÉPREUVE		APRÈS ÉPREUVE	
	%	par mm3	%	par mm3
Chien n° 1 (intact).	50	6.500	12	1.080
Chien n° 2 (intact).	16	1.440	3	150
Chien n° 3 (intact).	8	480	1	55
Chien n° 4 (intact).	18	1.170	4	280
Chien n° 5 (intact).	22	1.540	6	450
Chien n° 6 (intact).	30	2.100	1	70
Chien n° 7 (splénec.)	42	2.940	6	570
Chien n° 8 (splénec.)	30	2.100	24	1.680
Chien n° 9 (surrén.)	32	7.200	31	7.320
Chien n° 10 (surrén.)	32	2.080	38	2.280
Chien n° 11 (surrtn.)	40	3.800	48	4.560
Chien n° 12 (surrén.)	30	2.820	30	2.640

Il semble donc bien que ce soit par l'intermédiaire du cortex surrénal que l'hormone de la médullaire exerce ici son influence. Pour prouver l'intervention de ce mécanisme, nous avons recours à la technique bien connue de l'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire de A. TOURNADE et M. CHABROL (92), dont nous rappelons seulement ici le schéma. Un chien B, donneur, cède le sang efférent de l'une de ses surrénales, grâce à une anastomose veineuse surrénalo-jugulaire, à un chien A transfusé réactif, surrénalectomisé. On choisit un chien A de poids moitié moindre que celui de B; on reste ainsi dans des conditions physiologiques, puisque le transfusé réactif reçoit tout le sang provenant d'une seule surrénale de B.

Si c'est bien par le jeu de la surrénale que l'injection d'adrénaline provoque la lymphopénie, celle-ci doit se manifester chez le chien réactif A, quand on injecte l'adrénaline dans les veines du chien donneur B. C'est ce que montre effectivement l'expérience du 5 juillet 1946. (*fig.* 5).

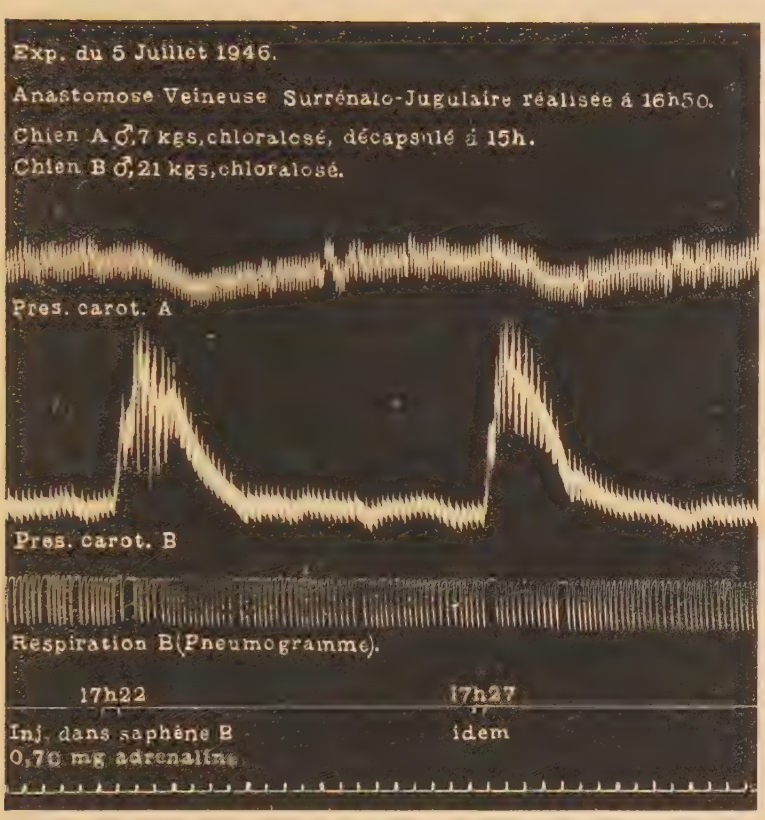

Fig. 5. — Expérience d'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire. Le chien B cède le sang efférent de sa surrénale droite à un congénère transfusé réactif A. Il reçoit, de 17 h. 11 à 17 h. 37, 6 injections endo-veineuses d'adrénaline de 0,7 mmg. chacune répétées à 5 minutes d'intervalle (deux d'entre elles figurent sur ce tracé). L'animal présente, chaque fois, la poussée hypertensive classique, tandis que la pression artérielle baisse temporairement chez A, par réduction de l'adrénalino-sécrétion. Deux heures après la dernière de ces injections, apparaît chez A une lymphopénie importante. Elle est provoquée, chez ce chien privé de ses surrénales, par l'hypersécrétion de la cortico-surrénale droite du chien B.

— Le chien B reçoit de 17 h. 11 à 17 h. 37, en 5 injections endoveineuses répétées à 5 minutes d'intervalle, 4,2 mmgr. d'adrénaline. Il présente, chaque fois, la poussée hypertensive classique, tandis que la pression artérielle baisse temporairement chez le transfusé réactif A. Or, chez celui-ci, apparaît en deux heures (délai discuté, page 64) une lymphopénie importante: le nombre des lymphocytes passe de 3.168 à 1.044 éléments par mm3.

Pour mettre en évidence l'intervention exclusive de la cortico-surrénale, on peut, au préalable, évider (donc détruire) la médullo-surrénale de la glande dont le sang efférent est déversé chez A. Cette mesure n'est pourtant pas absolument nécessaire: l'injection d'adrénaline, en effet, réduit l'adrénalino-sécrétion (A. Tournade, 1932) (91). Il n'y a donc pas apport d'adrénaline en excès chez le chien transfusé, au contraire. C'est ce que montre le tracé. Du reste, l'adrénaline n'entraîne aucune lymphopénie chez un animal privé de ses surrénales (voir p. 65); or, le chien réactif A est décapsulé.

L'étude réalisée à l'aide de l'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire peut permettre, au cours d'une même expérience, d'établir deux points capitaux :

1° L'adrénaline n'engendre pas de lymphopénie sans intervention des glandes surrénales;

2° C'est par une sécrétion cortico-surrénalienne que la lymphopénie est obtenue.

Il suffit, pour cela, chez le chien donneur B, qui cède à A le sang efférent de l'une de ses capsules surrénales, d'extirper la seconde de ces glandes: cet animal est ainsi physiologiquement surrénalectomisé. Or, *dans ces conditions*, l'injection d'adrénaline par voie endo-veineuse au chien B *ne modifie pas l'équilibre leucocytaire de cet animal, alors que la lymphopénie se produit dans les délais normaux chez le chien transfusé réactif* (*fig.* 6).

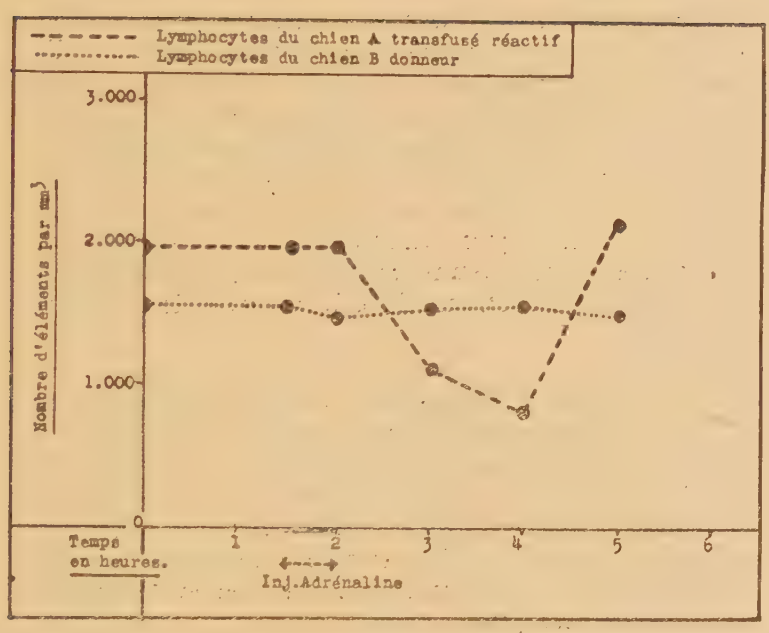

Fig. 6. — Expérience d'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire. — On a procédé, chez le chien B. donneur, à l'ablation de la capsule surrénale située du côté opposé à la glande qui déverse son sang efférent chez le transfusé réactif A. Le chien B est donc physiologiquement *surrénalectomisé*. Or, dans ces conditions, l'injection d'adrénaline par voie endoveineuse au chien B, ne modifie pas son équilibre leucocytaire, alors que la lymphopénie se produit dans les délais normaux chez le chien A, transfusé réactif.

Nous conclurons que *l'adrénaline*, injectée à forte dose, chez le chien, par voie endo-veineuse, *entraîne une importante lymphopénie, accompagnée de polynucléose*. Parmi les mécanismes susceptibles d'intervenir, il faut retenir une hyperactivité endocrine cortico-surrénale.

Récemment G. W. Thorn a repris nos travaux et en a déduit un test clinique d'exploration fonctionnelle des cortico-surrénales. Cet auteur propose, en effet, de provoquer la sécrétion de ces glandes par injection d'adrénaline (1 mgr, 5 dans 200 cc de sérum physiologique injectés en une heure, par voie intraveineuse). Chez un sujet normal, au bout de deux heures, le taux des lymphocytes diminue de 30 %. En cas d'insuffisance surrénalienne cette réponse est pertubée, incomplète, proportionnelle à la sévérité de l'atteinte hormonale.

L'adrénaline, d'origine endogène (sécrétion de la médullo-surrénale) ou exogène (apport par voie endo-veineuse), est capable de provoquer une lymphopénie. Mais l'action n'est pas *directe* : elle réclame, pour le moins, la présence de la cortico-surrénale. Ces résultats prouvent, une fois encore, quelles étroites relations unissent les hormones surrénales et l'équilibre leucocytaire sanguin.

***

L'anoxie, en excitant les centres adrénalino-sécréteurs, déclenche une hypersécrétion de la médullo-surrénale. C'est l'hyperadrénalinémie ainsi produite qui est la cause (la démonstration en a été faite) des modifications de l'équilibre leucocytaire sanguin, modifications consistant essentiellement en une lymphopénie et une polynucléose. L'injection intraveineuse d'adrénaline provoque, du reste, des réactions leucocytaires comparables.

Mais cette hormone ne déclenche pas directement ces réactions. C'est ici qu'intervient la cortico-surré-

nale, dont le fonctionnement est sollicité par l'adrénaline hypersécrétée sous l'effet de l'anoxie. L'accroissement de l'activité du cortex surrénalien en dépression barométrique est, d'ailleurs, un fait aujourd'hui bien établi. E. S. Sundstroem et G. Michaels lui ont consacré un important travail (1942) (89) ; leurs expériences, réalisées grâce à des dosages biologiques des hormones ou à des examens histologiques de capsules surrénales, sont toutes concordantes.

Ce sont les hormones corticales ainsi produites en excès qui vont modifier la formule blanche sanguine.

b) *Discussion sur la participation hypophysaire*

Entrevu par T. Sjöstrand (1934) (88), le synergisme unissant les deux parties de la capsule surrénale, a été étudié par M. Vogt (1944) (96), dont les travaux, extrêmement intéressants, doivent être rapportés ici. L'auteur opère sur des chiens ou des chats anesthésiés au chloralose, héparinés et éviscérés. Il recueille par une veine lombo-surrénale le sang efférent de la capsule surrénale correspondante. La teneur en hormone du plasma de ce sang est déterminée par le procédé de H. Selye et V. Schenker (1938) (86) qui consiste à pratiquer des injections hypodermiques de quantités fixes de ce plasma à des lots de rats surrénalectomisés et exposés au froid. La prolongation du temps de survie de chacun de ces groupes de rats est un témoin de la richesse du plasma utilisé en hormone corticale.

M. Vogt montre ainsi que :

1° L'injection intraveineuse d'adrénaline cause une hypersécrétion du cortex surrénalien immédiate, intense, et se prolongeant une à deux heures. Cette hypersécrétion est d'une importance telle, que le taux d'hormone atteint quatre à cinq fois sa valeur normale;

2° L'excitation d'un nerf splanchnique provoque aussi une augmentation de la sécrétion corticale, bien

que la section de ce même nerf ne modifie pas l'activité normale de cette partie de la glande.

M. Vogt est ainsi conduit à admettre que, par l'intermédiaire des médullo-surrénales, le système nerveux sympathique exerce une véritable influence sur le fonctionnement du cortex surrénalien.

Cet auteur se pose alors la question suivante : l'adrénaline excite-t-elle directement la sécrétion du cortex surrénalien ou bien doit-on faire intervenir ici la corticostimuline du lobe antérieur de l'hypophyse?

J. Teppermann, F. L. Engel et C. N. H. Long (1943) (90) avaient supposé que toute hyperactivité de la cortico-surrénale est sous la dépendance de l'hormone corticotrope antehypophysaire. Se basant sur cette donnée, M. Vogt a d'abord imaginé que l'action de l'adrénaline sur le cortex surrénalien se fait par l'intermédiaire du lobe antérieur de la glande pituitaire. Mais ses résultats expérimentaux infirment une telle hypothèse: chez un chien décapité, une dose de 60 γ d'adrénaline (soit 9,5 γ par kg.), injectée en 9 minutes par voie intraveineuse, triple la sécrétion cortico-surrénalienne.

L'excitation de l'activité corticale par l'adrénaline serait donc possible par action *directe* sur la cellule secrétrice, indépendamment du lobe antérieur de l'hypophyse (1).

On doit pourtant rappeler ici que la sécrétion de la cortico-surrénale, dont l'action sur les lymphocytes constitue, d'après T. F. Dougherty et A. White (31), un processus physiologique, est réglée par l'hormone corticotrope de l'antehypophyse. L'adrénaline en excès interviendrait-elle, comme l'admet M. Vogt, sans ce

(1) Locadou a récemment montré que les deux parties de la capsule surrénale constituent une seule formation fonctionnelle dont l'unité représente un épinéphron; du point de vue histologique, les tubes médullaires sont, du reste, en continuité directe avec les travées de la zone réticulée corticale.

relai hypophysaire? On devrait alors admettre que, sous l'effet d'une anoxie, la libération massive d'adrénaline constitue un excitant puissant, brutal, intempestif mais *anormal*. Dans ce cas, le schéma serait simplifié et ramené à la formule suivante :

anoxie ——» centres adrénalinosécréteurs ——» médullo-surrénales ——» cortico-surrénales ——» lymphocytes.

Nos recherches ne nous permettent pas encore de tirer une conclusion sur ce point. (1)

*
**

Un dernier sujet reste à discuter: que deviennent les lymphocytes qui disparaissent sous l'effet de l'anoxie? Comment expliquer leur réapparition rapide? C'est la même question qui se trouve, d'ailleurs, posée à propos de la lymphopénie produite par administration d'extraits cortico-surrénaux.

D. — DEVENIR DES LYMPHOCYTES PENDANT LA LYMPHOPENIE

Nous avons vu, précédemment, que O. Meyer, M. H. Seevers et S.-R. Beatty (71) expliquent la lymphopénie survenant en dépression barométrique prolongée par une inhibition des fonctions lymphopoïétique du tissu lymphoïde. Or, au cours d'anoxies aiguës, interviennent certainement des mécanismes complexes, en particulier régulateurs endocriniens surrénaux.

Pour T.F. Dougherty et A. White (100) les diverses hormones corticales, susceptibles de provoquer une lymphopénie (en particulier la cortico-stérone), agissent par « dissolution » du lymphocyte et libèrent ainsi les substances protidiques renfermées dans le

(1) Récemment G. W Thorn, à la suite de différentes recherches, arrive à un résultat opposé à celui de M. Vogt. Pour cet auteur, en effet, c'est par l'intermédiaire des corticostimulines antéhypophysaires que l'adrénaline excite la sécrétion du cortex surrénalien.

cytoplasme de cette cellule. Il en résulte une augmentation quantitative des protéines sériques, portant sur les globulines β et surtout γ. Dans un second temps, de nouveaux lymphocytes prélevés dans les réserves que constitue le tissu lymphoïde, remplacent ceux disparus au cours de ce phénomène de destruction.

T. F. Dougherty et A. White se basent, pour fixer les étapes des modifications observées, sur :

— les phénomènes cyto-morphologiques de la « dissolution » des lymphocytes;

— les modifications des protéines plasmatiques qui en sont la conséquence.

1° Phénomènes cyto-morphologiques de la « dissolution » des lymphocytes

Après l'injection d'hormone corticale, tous les organes lymphoïdes s'oedématient. Dans les ganglions et le thymus, le liquide d'oedème contient des lymphocytes en voie de dégénérescence. On a ainsi, pendant une *première phase*, un accroissement de poids du tissu lymphoïde.

Dans une *seconde phase*, ce liquide d'oedème quitte ce tissu et s'écoule dans la lymphe et le sang. A ce moment, le poids des organes lymphoïdes devient inférieur à ce qu'il était au début. Cette diminution pondérable peut être supérieure à 50 %. Ces phénomènes se produisent aussi bien dans les ganglions lymphatiques que dans la pulpe blanche de la rate, les amygdales, les plaques de Peyer, l'appendice iléocoecal, le thymus. Tous ces organes sont envahis de lymphocytes en voie de destruction.

A partir de la sixième heure, commence la *troisième phase* de reconstruction. Les macrophages phagocytent les débris nucléaires des lymphocytes détruits. Puis, par division de ses cellules souches, le tissu lymphoïde retrouve progressivement sa constitution primitive.

Du point de vue cyto-morphologique, trois processus de dissolution cellulaire du lymphocyte sont observés:

—perte du cytoplasme par désintégration de la cel-

lule; le noyau reste complètement à nu et il est vraisemblablement incapable de régénérer autour de lui un nouveau cytoplasme;

— destruction simultanée du cytoplasme et du noyau; on a, pour ce dernier, karyorhèse et karyolyse;

— développement, dans le cytoplasme, de granules hyalins, mis ensuite en liberté dans la lymphe et le sang.

Tous les phénomènes que nous venons de décrire sont le résultat de l'action sur le tissu lymphoïde des stéroïdes cortico-surrénaliens; T.F. Dougherty et A. White ont pu écrire que le lymphocyte est la « cellule-cible » (target-cell) des hormones surrénaliennes.

Plusieurs auteurs ont étudié l'action « in vitro » des hormones surrénaliennes sur les lymphocytes. Si l'extrait cortico-surrénal est inactif sur des lymphocytes conservés « in vitro » dans du sérum physiologique (J. S. Robertson, 1948) (80), par contre, dans une culture de tissus, l'addition de 11 déhydro 17 hydroxycorticostérone ou de 11 déhydrocorticostérone provoque une lyse des petits lymphocytes (D. H. Heilmann, 1945) (51). En 1949, O. Hechter et D. Stone (50) ont montré que l'addition de cortine au sang n'a pas d'effet sur les lymphocytes. Par contre, si l'hormone est ajoutée à du sang perfusant une rate isolée de lapin, on trouve moins de ces globules à la sortie de la rate qu'à l'entrée. La présence du tissu lymphoïde est donc nécessaire pour que se fasse la dissolution lymphocytaire.

2° Influence de la dissolution des lymphocytes sur l'équilibre protidique sanguin

Cet éclatement du cytoplasme lymphocytaire avec libération de son contenu dans le milieu intérieur, soulève le problème de l'entrée en jeu des éléments figurés dans la constitution protidique du plasma.

Le cytoplasme des lymphocytes étant riche en protéines, on a été amené à étudier les modifications que peut apporter aux protéines sanguines la destruction

massive de ces cellules sous l'effet d'une arrivée brutale de cortine.

Au moment du maximum de la lymphopénie, on constate, dans le sang, une augmentation du taux des protéines sériques. Le retour à la normale se fait en même temps que celui des lymphocytes.

Par la méthode électrophorétique, T. F. Dougherty et A. White constatent que cette augmentation des protides totaux du sérum, correspond à un accroissement considérable du taux des globulines β et surtout γ. Par contre, l'albumine est légèrement diminuée.

On peut en déduire que le cytoplasme lymphocytaire renferme des globulines que sa destruction libère dans le sang.

Les études, à ce sujet, ont fait l'objet de nombreuses recherches, commencées, dès 1935, par P. D. Mc Master et S. S. Hudack (70), poursuivies par W. E. Ehrich et T. N. Harris (1942-1945), (38 et 39), E. H. Kass (1945) (56) et, enfin, T. F. Dougherty et A. White (1946) (100). Ces derniers auteurs réalisent l'électrophorèse d'extraits des ganglions lymphatiques. Le protéinogramme ainsi obtenu comprend quatre bandes, correspondant à quatre constituants protidiques :

— celui qui se déplace le plus rapidement est une nucléoprotéine;

— le plus lent, extrêmement abondant, est analogue à la globuline γ du sérum sanguin.

— il existe, enfin, deux autres protéines, dont l'une se déplace de façon identique à la globuline β.

Le fait capital est que le tissu lymphoïde, quoique moins riche en protéines totales que le sérum sanguin, *contient six à huit fois plus de globuline* γ. Des extraits de muscle ou de glande salivaire, préparés de façon analogue à ceux de ganglions lymphatiques, ne contiennent pas de globuline γ. Cette substance protidique est donc caractéristique de la cellule lymphocytaire.

Or, on sait que la globuline γ est considérée comme

le support des anticorps (J. Pauling (76), H. Bennhold (5) 1940).

⁂

Partant de ces différentes bases, on en arrive à la conception suivante: la cortico-surrénale exerce un controle physiologique régulateur sur le nombre des lymphocytes et la teneur en globuline γ du sang circulant. Le tissu lymphoïde apparaît comme une réserve de globuline γ chez le sujet normal, ou, chez le sujet immunisé, de globulines anticorps prêtes à agir (readily available) et entrant en action dans les moments de détresse (in conditions of stress).

Whipple et ses collaborateurs ont suggéré l'existence d'un équilibre dynamique entre protéines intra-lymphocytaires et protéines plasmatiques, équilibre réglé par l'hypophyse et les glandes cortico-surrénales.

Les agents susceptibles d'activer le système hypophysocortical pour provoquer la destruction massive des lymphocytes et la libération de globulines, sont extrêmement variés: hémorragie, irritation du péritoine, inanition chronique, froid, chaleur, agents chimiques toxiques, toxines bactériennes, protéines étrangères. L'ensemble des manifestations qu'ils entraînent (dont l'une des principales est la lymphopénie), constitue la « *réaction d'alarme* » de H. Selye (43-82-83-84-85), phénomène dont R. Courrier (1946) (20) résume l'ensemble de la manière suivante: « Une agres-« sion quelconque déclenche la réaction d'alarme, en « agissant sur l'hypophyse antérieure. Celle-ci, par « son hormone corticotrope, stimule la cortico-surré-« nale (hypertrophie du cortex, chute du cholestérol « et de l'acide ascorbique dans le cortex). La cortico-« surrénale sécrète ses hormones en abondance, on « les retrouve dans les urines. Les corticoïdes possé-« dant l'oxygène au sommet 11 (et non pas la désoxy-« corticostérone), attaquent le tissu lymphoïde et les « lymphocytes (lymphopénie, involution du thymus « et des organes lymphoïdes). Les lymphocytes libè-« rent les γ globulines... »

Un aspect bien caractéristique du rôle prépondé-

rant des surrénales dans le déclenchement de la réaction d'alarme a été récemment mis en évidence par A. Delaunay et J. Lebrun (1947) (26). On sait que la leucopénie est l'un des symptômes classiques de la fièvre typhoïde. L'injection à l'animal d'endotoxine typhique provoque cette leucopénie si l'animal est intact; on n'observe, par contre, aucune modification de la formule blanche sanguine si l'animal est surrénalectomisé.

Dans un même ordre de faits, T. F. Dougherty et A. White (1947) (101) ont montré que le jeûne prolongé entraîne une diminution pondérale de 40 % du tissu lymphoïde. Or, rien de tel ne se produit chez l'animal surrénalectomisé. On a, au contraire, un accroissement de ce tissu.

Un autre fait intéressant, enfin, a été mis en lumière également par T. F. Dougherty, J. H. Chase et A. White eux-mêmes (1944) (28). On connaît la réaction « anamnestique » des immunologistes. Chez un sujet antérieurement immunisé à l'aide d'un antigène donné, une nouvelle administration de cet antigène fait remonter passagèrement dans le sang le taux de l'anticorps correspondant, ou bien le fait reparaître à nouveau s'il avait disparu. Le même résultat peut, d'ailleurs, être atteint avec un autre antigène ou même une protéine quelconque, ou encore un toxique comme le benzène. Or, la réaction anamnestique ne se produit plus après surrénalectomie.

Le rôle des lymphocytes apparaît ainsi, comme extrêmement important. Répandus dans l'organisme, leur grande fonction est la production, selon les besoins, de l'une des protéines plasmatiques : la globuline γ, simple chez l'individu normal, globuline anticorps chez le sujet immunisé. Et l'on peut considérer que chez ce dernier, le lieu de stockage des anticorps n'est pas le plasma sanguin, comme on l'a longtemps pensé, mais le système lymphocytaire. Et c'est sous l'effet des hormones surrénaliennes, qu'en cas de besoin, le lymphocyte se désintègre pour libérer l'anticorps nécessaire. (Dougherty et White, 1946) (100).

Telles sont les conclusions auxquelles arrivent T. F.

Dougherty et A. White. En réalité, les phénomènes paraissent plus complexes. En effet, C. H. Li et W. O. Reinhardt (1947) (60), n'obtiennent, après injection chez le rat de corticostimuline antéhypophysaire, aucune modification du protéinogramme plasmatique. J. Milne et A. White (72) observent également chez le rat des résultats négatifs après administration d'extraits surrénaux. P. H. Forsham et coll. (1948) (44), V. C. Kelley et J M. Adams (1948) (57), H.L. Mason et coll. (1948) (69). J Frieden et A. White (45) montrent que chez l'homme, l'injection d'extraits surrénaux, même à haute dose, est sans influence sur les globulines sanguines. D'autre part, A. Chanutin et E. C. Gjessing (1946-1947) (14 et 17) utilisant chez le rat et le chien des excitants physiques et chimiques augmentant la sécrétion de la corticostimuline antéhypophysaire (turpentine, chaleur, gaz moutarde), observent, à l'électrophorèse, un accroissement des globulines α, l'apparition de bandes anormales dans la zone des globulines β et une diminution de l'albumine. Par contre, les globulines γ restent inchangées.

La diversité de ces résultats, en apparence contradictoires, montre, qu'en fait, les facteurs susceptibles d'intervenir dans la production des globulines sériques, sont probablement nombreux et variés. Dès 1943, P. R. Cannon, W. E. Chase et R. W. Wissler (12) admettaient que les conditions de nutrition dans lesquelles vit l'animal jouent un rôle important.

En ce qui concerne l'anoxie, certaines expériences réalisées chez le chien, montrent, également, la complexité des phénomènes et leur interprétation délicate.

Par la technique électrophorétique de Tiselius et Longsworth, J. Malmejac, S. Cruck et G. Neverre (1948) (67) étudient chez cet animal les protéinogrammes plasmatiques avant et après séjour au caisson, sous dépression équivalente à 8.500 m. :

— la bande correspondant aux globulines β peut augmenter effectivement jusqu'à atteindre, parfois, le double ou le triple de sa valeur initiale; mais c'est seulement dans les cas où il y a une hémolyse nette, avec coloration du plasma en rose ou en rouge. On

assiste même alors, à une véritable crise d'hémoglobinurie paroxystique. Cette modification transitoire de la bande γ est due uniquement à la présence de l'hémoglobine dissoute dans le plasma. Elle est sous la dépendance de l'hémolyse et sans relation avec l'équilibre leucocytaire.

— quant à la globuline γ, en ce qui concerne du moins les modifications apportées *par une épreuve unique au caisson, ne durant que quelques heures*, les résultats sont généralement négatifs: son taux peut baisser s'il était élevé. En fait, dans une expérience seulement, on a obtenu, sous une dépression correspondant à 8.500 m., avec la lymphopénie, une augmentation des globulines γ. Mais chez ce même chien, à 9.500 m., c'est à une diminution du taux de ces globulines que l'on a assisté. Les résultats sont donc d'un déterminisme complexe: de nombreuses expériences complémentaires sont nécessaires pour préciser dans quelle mesure l'anoxie peut agir sur les globulines γ soit pour en diminuer le taux (1), soit, au contraire, pour l'augmenter. Il est d'ailleurs possible que les rongeurs (utilisés par T.-F. Dougherty et A. White, en particulier) soient des animaux plus favorables pour la mise en évidence de la libération de globulines γ au moment où se produit la lymphopénie, car ils possèdent normalement un nombre de lymphocytes circulant de 4 à 6 fois supérieur à celui du chien.

*
**

Quelles que soient les difficultés d'interprétation de certaines questions de détails, une certitude se dégage de cet ensemble d'expérience : *L'anoxémie aiguë, par l'intermédiaire d'une hyperadrénalinémie, excite l'activité des sécrétions cortico-surrénales : certaines des hormones ainsi libérées en excès vont provoquer une disparition massive de lymphocytes et une baisse considérable du nombre de ces éléments dans le sang.*

(1) C'est le cas, au cours de séances répétées au caisson, chez un chien possédant spontanément un taux élevé de globulines γ (voir p. 48).

Il y a là, une suite d'actions physiologiques consécutives, un véritable « mécanisme en cascade », dans lequel on trouve, au départ, un stimulus chimique, l'anoxémie et, au terme de la chaîne, des modifications cellulaires sanguines. L'intermédiaire entre la cause première et la conséquence finale, comprend deux parties: l'une nerveuse (système nerveux adrénalino-sécréteur), l'autre endocrinienne, intéressant au moins deux types d'hormones, l'adrénaline et les hormones protido-glucidiques cortico-surrénaliennes (les sécrétions antéhypophysaires sont peut-être aussi à retenir). Bel exemple de ces corrélations neuro-endocriniennes sur lesquelles on a longuement insisté.

H. Selye considère du reste, que l'élément le plus important et le plus caractéristique de la « réaction d'alarme » est une hyperactivité cortico-surrénalienne entraînant des modifications hémolymphopoïétiques (lymphopénie sanguine et atrophie ganglionnaire). Or, c'est précisément ce que nous trouvons à la suite d'un déficit en oxygène brutal et aigu. Il semble donc bien que l'anoxie puisse être ajoutée à la liste déjà longue des diverses agressions capables de provoquer la réaction d'alarme.

Cette réaction est actuellement considérée comme un syndrôme corrélatif, car les manifestations multiples qui la caractérisent ne sont pas dues à l'action directe de l'agresseur en cause, mais sont secondaires à un processus interne complexe, variable d'un cas à l'autre et souvent encore mal défini, mettant certainement en jeu des mécanismes nerveux et humoraux. Et nous sommes bien ici dans le cadre de la physiopathologie actuelle qui substitue de plus en plus à la conception ancienne de l'agent nocif lésant directement l'organe, celle plus nuancée qui place entre la cause et l'effet les chaînons souvent multiples et complexes que constituent le système nerveux et les sécrétions internes.

Chapitre IV

HYPOTHESES CONCERNANT LES CAUSES DE LA DISPARITION DES MODIFICATIONS LEUCOCYTAIRES AU COURS D'ANOXIES REPETEES

Un fait intéressant reste encore à discuter: la répétition quotidienne des épreuves d'anoxie diminue progressivement l'intensité des réactions leucocytaires: après une quinzaine d'épreuves, la lymphopénie ne se produit plus alors que, l'animal étant resté quelques jours au repos, une anoxie entraîne à nouveau les modifications de l'équilibre de la lignée blanche.

Nous avons vu, précédemment, que le problème physiologique soulevé par l'adaptation à la dépression barométrique est complexe, et que schématiquement, on peut opposer:

— les effets de dépressions peu intenses, mais continues: séjour en montagne, par exemple;

— les effets de dépressions plus importantes, mais de courte durée (quelques heures) et quotidiennement répétées.

Dans les expériences de O. Meyer, M. H. Seevers et S. R. Beatty (71), les sujets sont soumis, pendant plusieurs jours, à une dépression relativement peu poussée (4.500 m.) : la lymphopénie s'installe progressivement et persiste aussi importante jusqu'à la fin du séjour en altitude fictive. Par contre, dans nos expériences, où les sujets subissent des épreuves de courte durée (3 à 4 heures), mais sous une dépression bien plus importante (8.500 m.) et quotidiennement répétées, on assiste à une diminution pressive de l'amplitude des réactions leucocytaires.

Comme l'ont montré H. G. Armstrong et J. W. Heim (1938) (2), alors que dans le premier cas on a une adaptation progressive, dans le second on assiste, au contraire, le plus souvent à l'installation d'un état de fatigue avec diminution des réactions de défense.

Les faits constatés à propos des modifications de la formule blanche, nous semblent entrer parfaitement dans le cadre de ce schéma général, dans la mesure où les modifications, provoquées par une anoxie aiguë peuvent être assimilées à la « réaction d'alarme » de Selye, c'est-à-dire à un processus de défense.

Quels mécanismes entrent en jeu pour produire cet état de fatigue? Nous allons maintenant tenter de l'établir.

Au chapitre précédent, nous avons mis en évidence les différents maillons de la chaîne des facteurs déterminants, partant de l'anoxie pour arriver à la lymphopénie. Quel est celui de ces chaînons qui peut être mis en défaut du fait de la répétition des anoxies?

Une fatigue des *centres* ou des *organes* adrénalino-sécréteurs est, *à priori*, peu probable. J. Malmejac et G. Chardon (1946) (63) ont, en effet, montré que les centres adrénalino-sécréteurs sont les plus résistants à l'anoxie et continuent à fonctionner alors que les centres vaso-moteurs et respiratoires donnent déjà des signes nets de défaillance.

Trois hypothèses méritent, par contre, d'être discutées.

1° Inactivation de l'adrénaline hyper-sécrétée, du fait de la répétition des anoxies;

2° Défaillance de la sécrétion corticale;

3° Incapacité du système lymphocytaire à répondre aux incitations hormonales.

Nous allons successivement les passer au crible de l'expérience.

A. — L'ACTIVITE DE L'ADRENALINE DIMINUE-T-ELLE AVEC LA REPETITION DES ANOXIES?

On sait que l'action sympathico-mimétique de l'adrénaline est considérablement réduite au cours de l'asphyxie (A. Tournade, J. Malmejac et L. Rocchisani, 1933) (93) ou d'un déficit en oxygène prolongé (H. Hermann et F. Jourdan, 1942) (54). On pourrait imaginer que la répétition des anoxies réduit progressivement l'action cortico-stimulante de l'adrénaline et que de cette façon, l'importance des réactions leucocytaires diminue de plus en plus jusqu'à devenir nulle. L'expérience suivante, où des apports d'adrénaline sont quotidiennement repetes independamment de toute anoxie, infirme cette hypothèse :

— Chien de 3 kg. 600, en bonne santé apparente.

Il subit, à titre d'épreuve témoin, au début, une séance de 3 heures sous dépression. Formule sanguine avant l'epreuve :

Globules rouges : 6.500.000
Globules blancs : 15.300

Equilibre leucocytaire

Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	31	4.743
Monocytes	1	153
Polynucléaires	68	10.404

Après récompression, voici ce que sont devenues les valeurs hamatimétriques :

Globules rouges : 6.950.000
Globules blancs : 15.600

Equilibre leucocytaire

Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	10	1.560
Monocytes	1	156
Polynucléaires	89	13.884

Environ 70 % des lymphocytes ont disparu et les polynucléaires ont notablement augmenté.

Le surlendemain, la formule sanguine est sensiblement ce qu'elle était au début de l'expérience :

Globules rouges : 6.650.000
Globules blancs : 15.200

Equilibre leucocytaire

Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	32	4.864
Monocytes	1	152
Polynucléaires	67	10.184

On injecte alors, par voie endo-veineuse, 1/4 mmgr. d'adrénaline diluée dans 5 cc de sérum physiologique. Deux heures après l'injection, voici ce que sont devenus les éléments figurés sanguins :

Globules rouges : 6.550.000
Globules blancs : 15.600

Equilibre leucocytaire

Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	4	624
Monocytes	1	156
Polynucléaires	95	14.820

Cette fois, le taux des lymphocytes a diminué de 86 % environ de sa valeur.

On répète alors quotidiennement les injections intra-veineuses d'adrénaline, toujours à la même dose et toujours en contrôlant, deux heures après, l'effet produit sur les éléments de la série blanche sanguine. Or, on constate que cet effet diminue d'intensité chaque fois davantage. Au bout de trois jours, en effet, 30 % seulement des lymphocytes disparaissent. Le cinquième jour, enfin, *l'injection d'adrénaline n'amène strictement plus aucune modification leucocytaire.*

L'épreuve du caisson du début de l'expérience est alors reproduit (elle avait entraîné une disparition de 70 % de lymphocytes). L'animal passe à nouveau trois heures sous une dépression équivalente à 8.500 m. Or, cette fois-ci, *cette épreuve ne provoque aucun changement de la formule blanche sanguine.*

Le chien est maintenant laissé au repos complet durant douze jours; il mène, pendant ce temps là, une vie rigoureusement normale.

On renouvelle alors l'injection d'adrénaline, et le séjour et dépression barométrique en commençant par ce dernier.

Formule sanguine avant épreuve au caisson :

Globules rouges : 6.200.000 Globules blancs : 23.700		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	14	3.318
Monocytes	1	237
Polynucléaires	85	20.145

Formule sanguine au sortir du caisson :

Globules rouges : 6.150.000 Globules blancs : 24.000		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	5	1.200
Monocytes	1	240
Polynucléaires	94	22.560

La lymphopénie, du fait de l'anoxie, se produit donc à nouveau nette et indiscutable. Et, d'ailleurs, une injection d'adrénaline, à dose égale aux précédentes, faite le lendemain, fait passer, en deux heures, de 5.500 à 2.380 le nombre des lymphocytes par mm3 de sang.

Ainsi, par répétition quotidienne d'apports d'adrénaline (indépendamment du déficit en oxygène), on fait diminuer progressivement l'intensité des modifications leucocytaires provoquées (lymphopénie et polynucléose) ; elles finissent même par disparaître. *Après une période de repos, une injection identique d'adrénaline, entraîne, à nouveau, les modifications attendues.*

Si on rapproche ces résultats de ceux obtenus par répétition des épreuves d'anoxie au caisson, on peut en déduire, nous semble-t-il, que, dans ce dernier cas, c'est probablement la répétition des poussées d'hyperadrénalinémie qui épuise les possibilités de réactions

lymphocytaires. Une anoxie réalisée après que des injections d'adrénaline ont été quotidiennement pratiquées pendant plusieurs jours, ne produit, du reste, plus aucune variation de la formule blanche sanguine.

Nous ferons, à ce sujet, une seule remarque. Nous avons vu précédemment qu'il faut quinze jours d'anoxies répétées pour que le déficit en oxygène ne change plus l'équilibre leucocytaire. Or, pour obtenir le même résultat, cinq jours seulement d'injections quotidiennes d'adrénaline suffisent. En réalité, les résultats ne sont pas exactement comparables; les administrations de l'hormone sont faites, en effet, selon une posologie choisie arbitrairement: un quart de mmgr. pour un chien de 3 kg. 600. Or, chez cet animal, alors qu'une anoxie de trois heures par dépression correspondant à 8.500 m. supprime 70 % des lymphocytes, un quart de mmgr. d'adrénaline injecté en fait disparaître 86 %. Il apparaît certain, si l'on compare ces chiffres, que l'hypersécrétion médullo-surrénalienne produite par l'anoxie équivaut à l'injection d'une dose d'adrénaline inférieure à un quart de milligramme. La dose choisie étant plus élevée, produit chaque jour un effet plus intense que celui suscité par l'anoxie. Aussi faut-il moins de temps pour que soient épuisées les possibilités de réaction.

Quoi qu'il en soit, nous sommes conduit à imaginer que la répétition de décharges adrénaliniennes *efficaces* est suffisante pour que, progressivement, les réactions leucocytaires à l'anoxie diminuent, jusqu'à disparaître complètement, pour réapparaître après un temps de repos.

B. — S'AGIT-IL D'UN DEFICIT DES HORMONES CORTICO-SURRENALIENNES ?

Ce déficit peut avoir une double origine et résulter, en effet, soit d'une carence sécrétoire, soit d'un défaut d'action. Pour essayer de choisir entre ces deux hypothèses nous allons réaliser une expérience exactement calquée sur la précédente, concernant l'adrénaline. Nous chercherons à déterminer si, après injections quotidiennes, pendant plusieurs jours, d'une dose im-

portante d'extraits cortico-surrénaux, une anoxie aiguë est encore capable de modifier l'équilibre leucocytaire sanguin.

Toutes les expériences que nous avons réalisées dans ce but ont été poursuivies chez le cobaye qui, nous l'avons vu, présente en dépression barométrique des réactions leucocytaires identiques à celles du chien. Les extraits totaux cortico-surrénaux employés sont tels que 1 cc du produit renferme 0 gr. 10 d'extraits secs. Les injections sont faites par voie hypodermique abdominale.

— Cobaye mâle de 390 grammes.

Formule sanguine :

Globules rouges : 5.540.000 Globules blancs : 18.400		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	53	9.752
Monocytes	2	368
Polynucléaires	45	8.280

L'animal est laissé deux heures au caisson, sous une dépression équivalente à 8.500 mètres. En fin d'épreuve, ses taux globulaires sanguins sont devenus :

Globules rouges : 6.160.000 Globules blancs : 16.000		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	33	3.680
Monocytes	1	160
Polynucléaires	76	12.160

Nous obtenons donc les réactions habituelles, lymphopénie et polynucléose.

On procède, le surlendemain, à la première injection d'extraits cortico-surrénaux.

Auparavant, le cobaye avait repris sensiblement sa formule hématimétrique initiale :

Globules rouges : 5.450.000 Globules blancs : 17.000		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	52	8.880
Monocytes	1	170
Polynucléaires	47	7.990

D'heure en heure la formule sanguine est établie et c'est quatre heures après l'injection que les modifications atteignent leur maximum :

Globules rouges : 5.440.000 Globules blancs : 17.000		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	10	1.700
Monocytes	1	170
Polynucléaires	89	15.130

On retrouve exactement les résultats obtenus par T. F. Dougherty et A. White, après injection d'hormones cortico-surrénales : lymphopénie et polynucléose.

A la dixième heure tout est redevenu normal.

La même injection est alors quotidiennement répétée. L'animal supporte parfaitement bien ce traitement et ne présente aucun trouble pouvant être rattaché à un hypercortico-surrénalisme.

Or, dès le quatrième jour, l'administration d'hormone cortico-surrénale, *n'amène plus aucune modification de l'équilibre leucocytaire sanguin.*

Le lendemain, on procède à une nouvelle épreuve au caisson, identique à celle du début de l'expérience. *Elle reste sans effet sur les globules de la lignée blanche. L'animal est laissé au repos durant douze jours.* On renouvelle alors l'épreuve en dépression barométrique et l'injection de cortine.

Formule sanguine avant l'épreuve au caisson :

Globules rouges : 5.400.000 Globules blancs : 15.200		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	34	5.168
Monocytes	1	152
Polynucléaires	65	9.880

Formule sanguine au sortir du caisson :

Globules rouges : 6.200.000 Globules blancs : 15.300		
Equilibre leucocytaire		
Eléments	%	par mm3
Lymphocytes	17	2.601
Monocytes	2	306
Polynucléaires	81	12.393

La lymphopénie, du fait de l'anoxie, se produit donc à nouveau, extrêmement nette. En outre, le jour suivant, une injection d'extraits cortico-surrénaux, identique à celles pratiquées au début, faire passer, en quatre heures, de 5.220 à 1.704 le nombre des lymphocytes par mm3 de sang.

Des apports cortico-surrénaliens quotidiennement répétés, épuisent progressivement leur effet sur les globules blancs (1). A ce stade, l'anoxie est elle-même incapable de modifier l'équilibre leucocytaire sanguin, au même titre qu'une injection d'adrénaline.

Les hypothèses selon lesquelles la répétition des épreuves en dépression entraîne progressivement une inactivation de l'adrénaline ou un déficit dans la pro-

(1) T. F. Dougherty et A. White ont observé un résultat analogue : si l'on répète journellement des injections de corticostimuline antehypophysaire, le système lymphocytaire finit par devenir réfractaire à cette hormone, au bout d'un laps de temps plus long cependant. J. H. Chase (15) émet l'hypothèse de l'apparition dans le sang d'un « anticorps antihormone ». Il formule, d'ailleurs, cette hypothèse sous toutes réserves.

duction des hormones corticales, ne nous semblent donc pas à retenir.

Il nous reste à envisager l'intervention du maillon terminal de la chaîne : le système lymphocytaire.

C. — L'EPUISEMENT DU SYSTEME LYMPHOCYTAIRE

Avant de discuter cette hypothèse, il convient de rappeler brièvement quelques bases sur la génèse du leucocyte si particulier qu'est le lymphocyte et de dire quelques mots sur la constitution du tissu lymphoïde (1).

Les lymphocytes prennent naissance, chez l'adulte, dans le tissu lymphoïde réparti aussi bien dans les follicules lymphoïdes des ganglions lymphatiques que dans les nodules lymphoïdes disséminés dans tout l'organisme, en particulier dans les amygdales, la rate, le thymus, les plaques de PEYER de l'intestin, l'appendice iléo-cæcal, etc. Il existerait même quelques follicules dans la moelle osseuse.

La lignée lymphocytaire passe par quatre stades : grand lymphoblaste, lymphoblaste, grand lymphocyte, petit lymphocyte.

Le grand lymphoblaste est une cellule volumineuse (20 μ environ), à cytoplasme très basophile, non granuleux, renfermant un gros noyau à réticulum fin et chromatiné, liquide, qui contient un ou plusieurs nucléoses. Par mitose, le grand lymphoblaste se divise et donne naissance à des cellules plus petites (9 à 15 μ).

Les *lymphoblastes* possèdent un noyau de coloration plus foncée, arrondi et central, dont la chromatine ménage un unique nucléole.

Le grand lymphocyte mesure de 10 à 12 μ. Le noyau est plus petit et plus foncé que celui du lympho-

(1) Nous utilisons pour cette description les dénominations de la « Nomenclature officielle des cellules sanguines », récemment établie par les soins d'une Commission réunie à l'instigation du Ministère de la Santé Publique.

blaste. Il présente des masses de chromatine disposées en blocs compacts mal délimités entre eux. Le cytoplasme entoure de toutes parts le noyau. Il est hyalin mais peut contenir quelques granulations azurophiles.

Le petit lymphocyte a une taille de 8 à 9 μ. Le noyau, irrégulièrement ovalaire, quelquefois un peu incurvé, est très dense, composé de masses chromatiniennes très sombres qui tranchent légèrement sur le fond du noyau lui-même foncé. Celui-ci occupe le plus souvent les 9/10e de la superficie cellulaire. Le cytoplasme très réduit, souvent visible, ne s'étend généralement que d'un seul côté du noyau.

Le sang circulant ne renferme normalement que des lymphocytes. Le tissu lymphoïde contient, d'une part, des lymphoblastes, d'autre part, des lymphocytes qu'il garde en réserve pour remplacer, au fur et à mesure, les lymphocytes sanguins disparus.

Nous avons vu que (p. 76), du point de vue de sa constitution chimique, le cytoplasme des lymphocytes renferme quatre constituants protidiques, dont l'essentiel est la globuline γ. Les hormones surrénaliennes sont capables, d'après T. F. Dougherty et A. White (1946) (100), de détruire les lymphocytes sanguins parvenus à maturation et de libérer ainsi les protéines qu'ils renferment. *Ainsi apparaît la globuline γ dans le plasma sanguin. Celle-ci est détruite et éliminée au fur et à mesure de sa production. Son taux ne peut être maintenu que par un processus constant de destruction lymphocytaire dû à l'activité sécrétoire moyenne normale du cortex surrénalien.*

Toutes nos expériences montrent qu'une anoxie peut, par l'intermédiaire d'une hypersécrétion de la médullo-surrénale, puis du cortex surrénalien, entraîner une disparition massive de lymphocytes; ces cellules, ainsi éliminées, seraient bientôt remplacées par celles prélevées dans les réserves du tissu lymphoïde.

T. F. Dougherty et A. White ont constaté que la baisse du nombre des lymphocytes sanguins provoquée par l'injection de cortine est suivie immédiatement d'une disparition de ces cellules dans le tissu lymphoï-

de. Ces auteurs constatent même (1943) (29), à la suite d'injections répétées de cortico-stimuline antéhypophysaire, une diminution pondérale des ganglions lymphatiques inguinaux, axillaires et mésentériques, ainsi que du thymus.

On peut dès lors imaginer que, dans le cas où cette destruction lymphocytaire se reproduit chaque jour, il arrive un moment où les réserves du tissu lymphoïde sont épuisées. A ce stade, le nombre des lymphocytes circulants, qui ne varie plus sous l'effet du déficit en oxygène, est stabilisé assez bas. De plus, *nous avons chaque fois constaté qu'on ne trouve pratiquement plus en circulation que des lymphocytes jeunes, du type « grand lymphocyte », sur lesquels, selon* T. F. Dougherty et A. White, *l'hormone cortico-surrénale a bien moins de prise destructrice que sur les formes plus vieille du type « petit lymphocyte ».* Nous avons même, dans un cas, chez un cobaye, trouvé de rares lymphoblastes dans le sang circulant.

On assisterait donc, au cours d'épreuves répétées, à un véritable « épuisement » progressif des réserves du tissu lymphoïde; celles-ci demanderaient plusieurs jours de repos pour se reconstituer et pour permettre alors à de nouvelles épreuves d'entraîner les effets normalement observés.

Il est du reste possible que des anoxies répétées entraînent aussi, comme l'imaginent O. Meyer, M. H. Seevers et S. R. Beatty pour expliquer leurs résultats obtenus au cours d'expériences prolongées, une défaillance progressive du système lymphopoïétique. Il n'est pourtant pas exclu que dans ces expériences même, les effets cumulatifs du déficit en oxygène entraînent l'hyperfonctionnement surrénalien et que les mécanismes neuro-hormonaux, dont nous avons précisé les différents aspects, jouent aussi un certain rôle. Nous ne possédons, sur ce point, aucune donnée expérimentale particulière.

Nous signalerons, toutefois, que des auteurs, en particulier G. E. Burch (1948) (10), frappés par certaines observations faites chez l'homme anoxémique chro-

nique (donc dans des conditions qui se rapprochent de celles expérimentales de O. Meyer et ses collaborateurs), sont favorables à la possibilité d'une intervention d'un hypercorticosurrénalisme (1).

(1) Au cours de l'évolution de deux syndrômes anoxémiques par insuffisance ventriculaire droite chez l'homme (il s'agissait de « cœurs pulmonaires chroniques »), nous avons pu constater l'existence d'une lymphopenie. Celle-ci a été partiellement corrigée par l'amélioration de l'hématose et des conditions circulatoires.

CONCLUSIONS

1. — Une anoxie aiguë importante (équivalente à celle existant sous une dépression barométrique correspondant à 8.000 et 9.000 m.) entraîne des modifications considérables de la formule leucocytaire sanguine.

Les remaniements portent, avant tout, sur les lymphocytes, dont le nombre diminue notablement, tombant au tiers ou même au quart de sa valeur primitive. Par contre, le taux des polynucléaires s'accroît de façon sensible.

Lymphopénie et polynucléose représentent deux phénomènes numériquement inverses; ainsi, le nombre total des globules blancs ne varie que très peu: il augmente parfois, diminue le plus souvent. Mais ces variations globales sont toujours minimes.

2. — Le déterminisme de ces modifications leucocytaires est complexe. L'étude expérimentale réalisée chez des animaux divers (le plus souvent le chien), révèle que les capsules surrénales sont indispensables pour que le phénomène se produise. Les deux parties de cette glande entrent en jeu :

a) La participation de la médullo-surrénale est certaine; la lymphopénie ne se produit que s'il y a hypersécrétion d'adrénaline. En effet, l'anoxie aiguë est sans action si :

— elle reste au-dessous du seuil auquel se produit l'hyperadrénalinémie.

— l'évidement de la médullo-surrénale a été réalisé.

— les nerfs adrénalino-sécréteurs ont été sectionnés.

Une injection endo-veineuse d'adrénaline à un animal normal provoque, du reste, une lymphopénie.

b) L'intervention de la cortico-surrénale est prouvée par les expériences suivantes :

— l'action lymphopénique de l'adrénaline n'est possible qu'autant que les cortico-surrénales sont intactes.

— dans une expérience d'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire entre deux chiens, une injection d'adrénaline à l'animal donneur B (lui-même privé de sa seconde surrénale), n'engendre une lymphopénie que chez le congénère A transfusé réactif.

3. — La lymphopénie observée au cours d'une anoxie aiguë, relève d'une succession de réactions neuro-humorales, dont les principales sont les suivantes :

a) Le déficit en oxygène excite directement ou indirectement les centres adrénalino-sécréteurs et provoque ainsi une hyperadrénalinémie;

b) L'adrénaline hypersécrétée suscite l'activité de la cortico-surrénale;

c) Les hormones cortico-surrénales provoquent la lymphopénie.

4. — La répétition quotidienne des épreuves d'anoxie montre que, peu à peu, les réactions lymphopéniques diminuent d'importance et ne se produisent même plus après un certain nombre de séances.

Les différents mécanismes dont l'intervention est certaine dans la production de la lymphopénie en anoxie, en particulier ceux surrénaliens, ne doivent pas être incriminés. Il semble, par contre, que s'installe progressivement un véritable « épuisement » du système lymphoïde. La période de défaillance est de courte durée: quelques jours de repos suffisent pour que le déficit en oxygène engendre à nouveau une lymphopénie.

5. — Par son influence sur les fonctions surréna-

liennes et sur le nombre des lymphocytes, dont la lyse serait une cause de libération de globulines γ dans le plasma, l'anoxie aiguë nous semble devoir être rangée parmi les agressions susceptibles de déclencher, entre certaines limites tout au moins, la « réaction d'alarme » décrite par SELYE. Il convient pourtant de retenir que le déficit en oxygène exerce une influence néfaste sur le taux des globulines γ en circulation.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADAMS E. — (Personnal communication, 1948), in : White A. — The lymphatic system. - Ann. rev. physiol., 1949, **11**, 370.

2. ARMSTRONG H.G. and HEIM J. W. — Effect of flight on the middle ear. J. Amer. med. Ass., 1937, **109**, 417/21.

3. BAEZ-VILLASEÑOR J., RATH C.E. and FINCH C.A. — The blood picture in Addison's disease. Blood, 1948, **3**, 769/73.

4. BARCROFT J. — The respiration function of the blood. University Press. Cambridge 1925.

5. BENNHOLD H. — Die Bedeutung des Plasmas für die Gesamtfunktion des Blutes. Med. Welt., 1940, **14**, 11.

6. BERT P. — Sur la richesse en hémoglobine du sang des animaux vivant sur les hauts lieux. C.R. Acad. Sci., 1882, **94**, 805/807.

7. BEYNE J., BINET L. et STRUMZA M. V. — Variation numérique des hématies en dépression atmosphérique. Relation avec les besoins d'oxygène. C.R. Soc. Biol., 1934, **116**, 988/90.

8. BINET L. et LANXADE J. — Taux d'adrénaline dans les capsules surrénales chez les chiens soumis à la dépression barométrique. C.R. Soc. Biol., 1936, **122**, 1.011/2.

9. BOIVIN A. et DELAUNAY M. — Récentes découvertes concernant le lieu de formation des anticorps et le mécanisme hormonal de leur mise en liberté. Presse Méd., 1946, n° 2, 16.

10. BURCH G. E. — Disturbances of water and sodium balance in congestive heart failure. Mod. conc. Cardio. Disease, 1948, **17**, n° 5.

11. BÜRKER K., COLLATZ B., MÜLBERGER M. H. et SCHMOLL G. — Nova acta Léopold., 1943, **13**, 1.

12. CANNON P. R., CHASE W. E. and WISSIER R. W. — The relationship of the protein-reserves to antibody-production - I - The effects of a low protein diet and of plasmophoresis upon the formation of agglutinins. J. Immunol., 1943, **47**, 133/47.

13. CANNON W. B. and HOSKINS R. G. — The effects of asphyxia, hyperpnea and sensory stimulation on adrenal secretion. Amer. J. Physiol., 1911, 12, **29**, 274/9.

14. CHANUTIN A. and GJESSING E. C. — Electrophoretic analyses of sera of injured dogs. J. biol. Chem., 1946, **165**, 421/26.

15. CHASE J. H. — Unpublished data in White A. — The lymphatic system. – Ann. rev. physiol., 1949, **11**, 363.

16. CHASE J. H., WHITE A. and DOUGHERTY T. F. — The enhancement of circulating antibody by adrenal cortical hormones. J. Immunol., 1946, **52**, 101/12.

17. CORDIER D. et FRANÇAIS J. — Modification de la courbe de l'hémoglobine du sang asphyxique. Rôle de l'acidose et de la polyglobulie. Ann. Physiol. Physichochim. biol., 1938, **14**, 504/6.

18. COREY E. L. and BRITTON S. W. — The effects of cortico-adrenal extract on the blood cellular elements. Amer. J. Physiol., 1932, **101**, 23.

19. COREY E. L. and BRITTON S. W. — Blood-cellular changes in adrenal insufficiency and the effects of cortico-adrenal extract. Amer. J. Physiol., 1932, **102**, 699/706.

20. COURRIER R. — Sur quelques travaux américains récents en endocrinologie. Bull. Acad. Méd., 1946, **130**, 288/91.

21. CRADDOCK C. G., VALENTINE W. N. and LAWRENCE J. S. — The lymphocyte. J. Lab. clin. Med., 1949, **34**, 158/77.

22. CULPEPPER W. L. — Blood changes in the aviator. Milit. Surg., 1921, **48**, 180/5.

23. DALTON A. J. and MASSON G. — Effects of adrenalectomy on the blood count of the rat. Proc. Soc. exp. Biol., 1940, **43**, 370/2.

24. De La BALZE F. A., REIFENSTEIN E. C. and ALBRIGHT F. — Differential blood counts in certain adrenal cortical disorders. (Cushing's syndrôme, Addison's disease and panhypopituitarisme). J. clin. Endocrinol., 1946, **6**, 312/9.

25. DELAUNAY A., DELAUNAY M. et LEBRUN J. — Sur le mécanisme des lésions lymphocytaires provoquées par l'adrénaline et l'endotoxine typhique. C.R. Acad. Sci., 1949, **228**, 139/141.

26. DELAUNAY A. et LEBRUN J. — Influence de la surrénalectomie sur la formule sanguine des animaux intoxiqués par l'endotoxine typhique. Rev. Hématol., 1947, **2**, 104/13.

27. DOUGHERTY T. F., CHASE J. H. and WHITE A. — The démonstration of antibodies in lymphocytes. Proc. Soc. exp. Biol., 1944, **57**, 295/8.

28. DOUGHERTY T. F., CHASE J. H. and WHITE A. — Pituitary adrenal cortical control on antibody release from lymphocytes. An explanation of the anamnestic response. Proc. Soc. exp. Biol., 1944, **58**, 135/40.

29. DOUGHERTY T. F. and WHITE A. — Effect of pituitary adrenotrophic hormone on lymphoïd tissue. Proc. Soc. exp. Biol., 1943, **53**, 132/3.

30. DOUGHERTY T. F. and WHITE A. — Influence of adrenal cortical secretion on blood elements. Science, 1943, **98**, 367/9.

31. DOUGHERTY T. F. and WHITE A. — Influence of hormones on lymphoïd tissue structure and function. The role of the pituitary adrenatrophic hormone in the regulation of the lymphocytes and other cellular elements of the blood. Endocrinol., 1944, **35**, 1/14.

32. DOUGHERTY T. F. and WHITE A. — Functional alterations in lymphoïd tissue induced by adrenal cortical secretion. Amer. J. Anat., 1945, **77**, 81/116.

33. DOUGHERTY T. F. and WHITE A. — Role of the adrenal cortex in lymphoïd tissue involution produced by inanition. Amer. Ass. Anat. Rec., 1945, **91**, 269/70.

34. DOUGHERTY T. F. and WHITE A. — Pituitary adrenal cortical control on lymphocyte structure and function as revealed by experimental X-radiation. Endocrinol., 1946, **39**, 370/85.

35. DOUGHERTY T. F. and WHITE A. — An evaluation of alterations produced in lymphoïd tissue by pituitary adrenal cortical secretion. J. Lab. clin. Med., 1947, **32**, 584/605.

36. DOUGHERTY T. F., WHITE A. and CHASE J. H. — Relationship of the effects of adrenal cortical secretion on lymphoïd tissue and on antibody titer. Proc. Soc. exp. Biol., 1944, **56**, 28/93.

37. DOUGHERTY T. F., WHITE A. and CHASE J. H. — Relationship of antibody content of normal and malignant lymphocytes. Proc. Soc. exp. Biol., 1945, **59**, 172/5.

38. EHRICH W. E. and HARRIS T. N. — The formation of antibodies in the popliteal lymph nodes in rabbits. J. exp. Med., 1942, **76**, 335/8.

39. EHRICH W. E. and HARRIS T. N. — The site of antibodies formation. Science N. Y., 1945, **101**, 28.

40. EVANS H. M. — Récents progrès de nos connaissances sur les hormones du lobe antérieur de l'hypophyse. J. Physiol. Path. gén., 1947, **39** 121/36.

41. FAGRAEUS A. — The plasma cellular reaction and its relation to the formation of antibodies in vitro. J. Immunol., 1948, **58**, 1/13.

42. FAGRAEUS A. — Antibody production in relation to the development of plasma cells. Ed. Stockholm, 1948.

43. FOGLIA V. G. and SELYE H. — Changes in the lymphatic organes during the alarm reaction. Amer. J. Physiol., 1938, **123**, 68.

44. FORSHAM S. H., THORN G. W., PRUNTY F. T. G. and HILLS A. G. — Clinical studies with pituitary adrenocorticotropin. J. clin. Endocrinol., 1948, **8**, 15/66.

45. FRIEDEN J. and WHITE A. — Unpublished data in : White A. — The lymphatic system. — Ann. rev. physiol., 1949, **11**, 374.

46. GEMELLI A. — Sulla composizione del sangue degli aviatori. Arch. ital. Biol., 1918, **67**, 197/205.

47. GJESSING E. C. LUDEWIG E. S. and CHANUTIN A. — Fractionation electrophoresis and chemical studies of proteins in sera of control and injured dogs. J. biol. Chem., 1947, **170**, 551/69.

48. HARRIS T. N., GRIMM E., MERTENS E. and EHRICH W. E. — The role of the lymphocytes in antibody formation. J. exp. Med., 1945, **81**, 73/83.

49. HARTMANN H. — Das Blutbild in grossen Höhen nach Untersuchugen auf der Deutschen Himalaya Expedition (1931). Klin. Wschr., 1933, **1**, 458/60.

50. HECHTER O. and STONE D. — In vitro action of adrenal cortical extract upon lymphocytes. Fed. Proc. Amer. Soc. exp. Biol., 1949, **7**, 52.

51. HEILMANN D. H. — Proc. Mayo. Clin., 1945, **20**, 310/312.

52. HEIMANN W. — Blutbildung und Blutregeneration unter Luftdruckerniedrigung. Acta aerophysiol., 1933-34, **1** (2), 61/64.

53. HELLMANN L., WESTON R. E., ESCHER D. J. W. and LEITER L. — The effect of adrenocorticotropin on renal hemodynamis and uric acid clearance. Fed. Proc. Amer. Soc. exp. Biol. 1948, 1948, **7**, 52.

54. HERMANN H. et JOURDAN F. — Effets de la dépression barométrique progressive sur l'adrénalino-sécrétion chez le chien. C. R. Soc. Biol., 1942, **136**, 602/3.

55. HILLS A.G., FORSHAM P. H. and FINCH C. A. — Changes in circulating leucocytes induced by the administration of pituitary adrenotrophic hormone in man. Blood, 1947, **3**, 755/68.

56. KASS E. H. — The occurence of normal serum-gamma globulin in human lymphocytes. Science, 1945, **101**, 337/8.

57. KELLEY V. C. and ADAMS J. M. — Blood chemical and imunologic effects of adrenal cortical extract in children. J. Pediatr., 1948, **32**, 282/87.

58. KRÜPSKI A. and ALMASY F. — Blutphysiologische studien in Hochgebirge. Helvet. med. Acta, 1937, **4**, 94.

59. LEHMAN G. und MICHAELIS H. F. — Hypoxämie und Adrenalinspiegel. Luftfahrtmed, 1942-43, **7**, 292/7.

60. LI C. H. and REINHARDT W. O. — Electrophoresis of rat plasma. II Effects of adrenocorticotropic hormone J. biol. Chem., 1947, **167**, 487/93.

61. LOEWY A. — Physiologie des Höhenklimas. Berlin, Julius Springer Editor, 1932.

62. MALMEJAC J. — Médecine de l'aviation. Bases physiologiques et physio-pathologiques. Paris, Masson édit., 1948.

63. MALMEJAC J. et CHARDON G. — Sur la résistance du système adrénalino-secréteur à l'anoxie. C.R. Soc. Biol., 1946, **140**, 1.005/6.

64. MALMEJAC J. et CHARDON G. — Mécanisme de déclenchement et d'entretien de la sécrétion surrénale d'adrénaline en anoxie. C. R. Soc. Biol., 1947, **141**, 395/6.

65. MALMEJAC J., CHARDON G. et GROSS A. — Sur la lymphopénie consécutive à l'injection intraveineuse d'adrénaline. Bull. Acad. Méd., 1946, **130**, 492/3.

66. MALMEJAC J., CRUCK S. et NEVERRE G. — Sur l'hémolyse provoquée par la dépression barométrique. C. R. Soc. Biol., 1947, **141**, 392/4.

67. MALMEJAC J., CRUCK S. et NEVERRE G. — Influence du déficit en oxygène sur l'équilibre protidique sanguin. Bull. Acad. Méd., 1948, **132**, 92/5.

68. MALMEJAC J. et GROSS A. — Mécanisme de production de la lymphopénie observée en dépression barométrique. C. R. Soc. Biol., 1947, **141**, 394/5.

69. MASON H. L., POWER M. H., RYNEARSON E. H., CIARAMELLI L. C., LI C. H. and EVANS H. M. — Résults of administration of anteriolar adreno-corticotrophic hormone to a normal human subject. J. clin. Endocrinol., 1948, **8**, 1/14.

70. Mc MASTER P. D. and HUDACK S. S. — The formation of agglutinins within lymph nodes. J. exp. Med., 1935, **61**, 783/807.

71. MEYER O. O., SEEVERS M. H. and BEATTY S. R. — The effect of reduced atmospheric pressure on the leucocytes count. Amer. J. Physiol., 1935, **113**, 166/74.

72. MILNE J. and WHITE A. — Unpublished data in : White A. — The lymphatic system. — Ann. rev. physiol., 1949, **11**, 373.

73. MONGE C. — L'érythrémie des altitudes. Paris, Masson édit., 1929.

74. MUNDO FUERTES A. y del VALLE COBO M. — Bazo y hemorregulacido. Prueba de la adrenalina. Trab. Inst. nacion. Ci. med. esp., 1945, **5**, 329/50.

75. NETTER A. et MATHE G. — Action de la cortine sur le système lymphatique du rat. Ann. Endocrinol., 1949, **10**, 49.

76. PAULING J. — A theory of the structure and process of formation of antibodies. Ann. Chem. Soc., 1940, **62**, 2.643.

75. PINCUS G. — Recent progress in hormone research. New York. Acad. Press edit., 1947, **1**, 123/125.

78. REINHARDT W. O., ARON H. and LI C.H. — Effect of adreno-corticotrophic hormone on leucocyte picture of normal rats and dogs. Proc. Soc. exp. Biol., 1944, **57**, 19/21.

79. REINHARDT W. O. and LI C. H. — Depression of lymphocyte content of thoracic duct lymph by adreno-corticotrophic hormone. Science, 1945, **101**, 360/61.

80. ROBERTSON J. S. — Failure of adrenal cortical extracts to cause lysis of living lymphocytes in vitro. Nature, 1948, **161**, 814.

81. SELLIER J. — Sur l'explication de la richesse en globules et en hémoglobine du sang des animaux vivant à de grandes altitudes. Gaz. heb. Sci. méd., 1894, **15**, 499/502.

82. SELYE H. — Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxications. Brit. J. exp. Path., 1936, **17**, 234/48.

83. SELYE H. — Studies on adaptation. Endocrinol., 1937, **21**, 169/88.

84. SELYE H. — The alarm reaction. Cyclopedia of medicine, surgery and specialites. F. A. Davis Co edit. Philadelphia, 1940, **15**, 15/38.

85. SELYE H. — The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. J. clin. Endocrinol., 1946, **6**, 117/230.

86. SELYE H. and SCHENKER V. — A rapid and sensitive method for bioassay of the adrenal cortical hormone. Proc. Soc. exp. Biol., 1938, **39**, 518.

87. SIMONET H. — Spécifité des stimulants du cortex surrénal déterminant des variations pondérales de certains organes et des réactions sanguines. Bull. Acad. Méd., 1947, **131**, 245/248.

88. SJÖSTRAND T. — On the capillary circulation of the blood in the suprarenal body of mill under physiological conditions and the influence of drugs. Skand. Arch. Physiol., 1934, **71**, 85.

89. SUNDSTROEM E. S. and MICHAELS G. — The adrenal cortex in adaptation to altitude. Climate and cancer. University of California Press Berkeley and Los Angeles, 1942.

90. TEPPERMANN J., ENGEL F. L. and LONG C. N. — A review of adrenal cortical hypertrophy. Endocrinol., 1943, **32**, 373.

91. TOURNADE A. — De l'action de l'adrénaline sur l'adrénalino-sécrétion. C. R. Soc. Biol., 1932, **109**, 114/6.

92. TOURNADE A. et CHABROL M. — Dissociation expérimentale des effets vaso-constricteurs et adrénalino-

sécréteurs de l'excitation du splanchnique. C.R. Soc. Biol., 1921, **85**, 651/4.

93. TOURNADE A., MALMEJAC J. et BOCCHIARI L. — Adrénaline et asphyxie. C. R. Soc. Biol., 1933, **112**, 1.349/50.

94. VALENTINE W. N., CRADDOCK C. G. and LAWRENCE J. S. — Relation of adrenal cortical hormone to lymphoïd tissue and lymphocytes. Blood, 1948, **3**, 729/54.

95. VIAULT F. — Sur l'augmentation considérable du nombre des globules rouges dans le sang chez les habitants des Hauts-Plateaux d'Amérique du Sud. C.R. Acad. Sci., 1892, **114**, 1.562/5.

96. VOGT M. — Observations on some conditions affecting the rate of hormone output by the suprarenal cortex. J. Physiol. (G.B.), 1944, **103**, 317/32.

97. WHITE A. and DOUGHERTY T. F. — Influence of pituitary adrenotrophic hormone on lymphoïd tissue structure in relation to serum proteins. Proc. Soc. exp. Biol., 1944, **56**, 26/7.

98. WHITE A. and DOUGHERTY T. F. — Effect of prolonged stimulation of the adrenal cortex and of adrenalectomy on the numbers of circulating erythrocytes and lymphocytes. Endocrinol., 1945, **36**, 16/23.

99. WHITE A. and DOUGHERTY T. F. — The pituitary adrenotrophic hormone control on the rate of release of serum globulins from lymphoïd tissue. Endocrinol., 1945, **36**, 207/17.

100. WHITE A. and DOUGHERTY T. F. — The role of lymphocytes in normal and immune globulin production and the mode of release of globulin from lymphocytes. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1946, **46**, 859/81.

101. WHITE A. and DOUGHERTY T. F. — Role of the adrenal cortex and the thyroïd in the mobilization of nitrogen from the tissues in fasting. Endocrinol., 1947, **41**, 230/42.

102. YOFFEY J. M., REISS M. and BAXTER J. S. — Pituitary adrenotrophic hormone extract of suprarenal

cortex lymph and lymphoïd tissue. Nature, 1946, **157**, 368.

103. YOFFEY J. M. and BAXTER J. S. — Some effects of pituitary adrenotrophic hormone (PATH) extract of suprarenal cortex and colchicine on the haemopoëtic system. J. Anat., 1946, **80**, 132/141.

104. ZWEMER R. L. and LYONS C. — Leucocyte changes after adrenal removal. Amer. J. Physiol., 1928, **86**, 545/51.

TABLE DES MATIÈRES

PAGES

INTRODUCTION 21

Chapitre I. — HISTORIQUE 23

Chapitre II. — ACTION DE LA DÉPRESSION BAROMÉTRIQUE SUR L'ÉQUILIBRE LEUCOCYTAIRE SANGUIN. — RÔLE DU DÉFICIT EN OXYGÈNE . 30

A) *Techniques expérimentales* 30

1° La dépression barométrique 30
2° Les mesures hématimétriques 31

B) *Action immédiate de la dépression barométrique sur la formule leucocytaire* .. 32

1° Le fait 32
2° Retour à la normale 39

C) *Rôle du déficit en oxygène* 41

1° Expériences en dépression sans anoxie 42
2° Expériences en anoxie sans dépression 43

D) *Actions d'anoxies de brève durée mais répétées* 47

Chapitre III. — MÉCANISME DES MODIFICATIONS APPORTÉES A L'ÉQUILIBRE LEUCOCYTAIRE SANGUIN PAR LE DÉFICIT EN OXYGÈNE 52

A) *La présence des capsules surrénales est indispensable dans le déclenchement des modifications de la lignée blanche sanguine* 53

B) *Rôle de la médullo-surrénale dans le déclenchement de la lymphopénie par anoxie* 55

1° L'hypersécrétion d'adrénaline en anoxie 55
2° Influence de l'hypersécrétion adrénalinienne dans les réactions leucocytaires à l'anoxie 56

PAGES

a) Les modifications leucocytaires déclenchées par l'anoxie se produisent seulement si on pratique l'épreuve au niveau ou au-delà du seuil d'anoxie à partir duquel entre en jeu l'hypersécrétion adrénalinienne 57

b) La sécrétion adrénalinienne est indispensable dans le déclenchement des modifications de la lignée blanche sanguine 59

α) La lymphopénie ne se produit plus après ablation élective de la médullo-surrénale 59

β) La lymphopénie ne se produit plus après suppression des nerfs adrénalino-sécréteurs 60

C) *Action de l'adrénaline sur l'équilibre leucocytaire sanguin* 62

1° Influence sur le nombre de lymphocytes 62

Mode d'action de l'adrénaline 64

a) Intervention de la cortico-surrénale 65

b) Discussion sur la participation hypophysaire 71

D) *Devenir des lymphocytes pendant la lymphopénie* 73

1° Phénomène cyto-morphologiques de la dissolution des lymphocytes 74

2° Influence de la dissolution sur l'équilibre protidique sanguin 75

Chapitre IV. — HYPOTHÈSES CONCERNANT LES CAUSES DE LA DISPARITION DES MODIFICATIONS LEUCOCYTAIRES AU COURS D'ANOXIES RÉPÉTÉES. — CONSÉQUENCES PHYSIO-PATHOLOGIQUES 82

A) *L'activité de l'adrénaline diminue-t-elle avec la répétition des anoxies ?* 84

B) *S'agit-il d'un déficit d'action des hormones cortico-surrénaliennes ?* 87

C) *L'épuisement du système lymphocytaire* 91

CONCLUSIONS 95

BIBLIOGRAPHIE 99

Vu, *Le Doyen*,
SARROUY.

Vu, *Le Président de Thèse*,
MALMEJAC.

Vu et permis d'imprimer :
le 25 *juin* 1949,

Le Recteur,
GAU.